

E-ISSN: 2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Ars Pharmaceutica

Vol. 65 (Suppl 1) · Mayo 2024

IV JORNADAS DE JÓVENES INVESTIGADORES 23 MAYO 2024

FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA



E-ISSN 2340-9894

Ars Pharmaceutica es una revista de carácter multidisciplinar, en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas en su sentido más amplio, con especial énfasis en la Tecnología y Química Farmacéutica, Farmacología, y Atención Farmacéutica. Ha sido pionera en España en estas disciplinas, editada por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada desde 1960 de manera ininterrumpida. Durante este tiempo se ha ido adaptando a la evolución de la mayoría de las revistas científicas, en la que se ha pasado de su publicación en papel a convertirla en una revista electrónica de libre acceso. Esto ha supuesto una mayor accesibilidad de investigadores de todos los países a la publicación, lo que se ha podido comprobar por el número de visitas recibidas en la web y un interés por publicar sus trabajos en ella. El hecho de aceptar trabajos en español o inglés indistintamente, también ha contribuido a aumentar el número de originales recibidos en la última década.

Actualmente se encuentra indexada en las siguientes bases de datos/directorios/repertorios: EMERGING SOURCE CITATION INDEX (ESCI), EBSCO, EMBASE, DIALNET, DOAJ, GOOGLE ACADEMICO, LATINDEX, REDIB, SCIELO, IBECS, MIAR y es nuestra intención aumentar su presencia en otras bases. Se han establecido las distintas categorías de trabajos que se pueden publicar. Para agilizar el envío de originales a través de la web se ha desarrollado un sistema electrónico de envío.

Se han habilitado recursos humanos y económicos, que nos permiten ofrecer la revista en formato electrónico y de forma gratuita a todos los científicos y profesionales interesados.

La revista se alinea con la Open Access Journal y los artículos que se publican lo hacen según los términos de la licencia Creative Commons 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) desde 2018. Ars Pharmaceutica no cobra tasas por el envío de trabajos, ni por la publicación de sus artículos.

Esta revista es el órgano de expresión de la “Cátedra Maria José Faus Dader de Atención Farmacéutica”, desde 2012.

En el año 2021 se le ha renovado el sello de calidad editorial otorgado por la FECYT, por un periodo de tres años y ha entrado en el nuevo índice de impacto JCI (Journal Citation Indicator), lo que ha supuesto estar dentro de las 357 revista del mundo en el campo de la Farmacología y la Farmacia, recogidas en los JCR de la Web of Science. Por ello desde aquí invitamos a todos los autores a enviar sus aportaciones a las distintas secciones de la revista.

Contacto de la Redacción | Editorial Office Contact Info

Ars Pharmaceutica.
Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja s/n.
18071 - Granada. España
email: ars@ugr.es

Edita | Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Publica | Publisher

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada
Campus de Cartuja s/n. - 18071 - Granada. España

Editada bajo licencia CC 4.0 BY-NC-SA.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Toda la información sobre la revista en

More info about the journal available on

<http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars>

Equipo Editorial

Directores Honoríficos:

Dr. Jesús Cabo Torres. Facultad de Farmacia. Univ. Granada. Granada, España

Dra. María José Faus Dáder, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. Granada, España

Dr. Fernando Martínez-Martínez, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. Granada, España

Director

Dr. Manuel Sánchez Polo, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Editora

Dra. María Dolores Ruiz-López, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

Dr. José Pedro García Corpas, Cátedra Atención Farmacéutica, Univ. Granada. España

Estudios clínicos

Dra. Carmina Wanden-Berghe, Hospital General de Alicante. España

Farmacia Clínica

Dr. Miguel Ángel Calleja, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España

Fisiología y Fisiopatología experimental

Dra. Inmaculada López Aliaga. Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Legislación y Gestión farmacéutica

Dra. María Dolores Cabezas López. Farmacia Asistencial, social y Legal. Univ. Granada. España

Microbiología Clínica

Dra. Belén Juárez Jiménez, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Química Farmacéutica

Dr. Joaquín María Campos Rosa, Química Farmacéutica y Orgánica. Univ. Granada, España

Radiofarmacia

Dr. Antonio Matilla, Química Inorgánica, Radiofarmacia. Univ. Granada. España

Salud

Dra. Reyes Artacho. Nutrición y Bromatología. Univ. Granada. España

Tecnología Farmacéutica

Dra. Beatriz Clares Naveros, Tecnología Farmacéutica. Univ. Granada. España

Consejo Asesor

Dr. Pedro Amariles. Farmacia Clínica. Universidad de Antioquia. Colombia

Dr. Shalom Isaac Benrimoj. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney. Australia

Dr. Fernando Fernández-Llimós. Farmacia Social. Universidad de Lisboa. Portugal

Dr. Tomas de Haro. Análisis Clínico. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España

Dra. Marcela Raquel Longhi. Ciencias Farmacéuticas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Dr. Eduardo Luis Mariño. Unidad Farmacia Clínica. Universidad de Barcelona. España

Dra. Ana Isabel del Moral García. Microbiología. Univ. Granada. España

Dra. Lucrecia Moreno. Farmacología. Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia. España

Dr. José Cristian Plaza-Plaza. Facultad de Química y de Farmacia. Pont. Univ. Católica de Chile. Chile.

Dr. José Luis Quiles. Fisiología. Univ. Granada. España

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México

Dr. Antonio Rabasco. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. España

Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa. Bioquímica y Biología Molecular. Univ. Granada. España

Dr. Alan Joel Ruiz Padilla. Farmacia Asistencial. Universidad de Guanajuato. México

Dr. Daniel Sabater. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney. Australia

Dr. Javier Sanz Valero. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España

Dra. Ana Isabel Torres Suárez. Farmacia y Tecn. Farmacéutica. Univ. Complutense. Madrid. España

Las IV Jornadas de Jóvenes Investigadores han sido organizadas por la Facultad de Farmacia en colaboración con la Cátedra BIDADARMA. Este evento forma parte de las numerosas actividades que desde la Cátedra se vienen realizando con el fin de promover la vocación investigadora entre los jóvenes farmacéuticos. Así, en estas Jornadas que se celebran con carácter bianual participan estudiantes de diferentes universidades. En esta edición, junto con los estudiantes de la Universidad de Granada, han participado estudiantes la Universidad de Sevilla y la San Pablo CEU de Madrid.



Sumario

Comités	5
Programa	6
Conferencia Inaugural	8
Comunicaiones	10
Índice de autores de comunicaciones	65
Índice de comunicaciones	67

Comités

Comité Científico

D. Manuel Sánchez Polo. Decano

D^a M^a José Ruedas Rama. Vicedecana de Investigación, Movilidad y Relaciones Internacionales

D. Francisco Ocaña Peinado. Secretario Académico

D. Ana Conejo García. Vicedecana de Ordenación Académica.

D. María del Carmen Ramírez Tortosa. Vicedecana de Calidad y Sostenibilidad

D. Rafael Giménez Martínez. Vicedecano de Estudiantes y Prácticas Externas

Comité Organizador

D^a M^a José Ruedas Rama. Vicedecana de Investigación, Movilidad y Relaciones Internacionales

D^a Carmen Salto Girón. Departamento de Físicoquímica.

D^a Soledad Romero Tamudo. Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica.

D. Francisco Ocaña Peinado. Secretario Académico

Programa

Jueves 23 Mayo 2024

08:30h. **Recogida de la documentación. Recepción de Pósters**

09:00h. **Presentación IV Jornadas de Jóvenes Investigadores**

- ▶ D. Manuel Sánchez Polo. Decano. Facultad de Farmacia
- ▶ Dña. M^a José Ruedas Rama. Vicedecana de Investigación, Movilidad y Relaciones Internacionales. Facultad de Farmacia
- ▶ Dña. Ana del Moral García. Directora de la cátedra Bidafarma. Facultad de Farmacia
- ▶ D. Ignacio Pérez. Director de Comunicación y Marketing de BidaFarma

09:30h. **Conferencia inaugural**

- ▶ D. Rafael Molina Soriano. Departamento de Ciencias de la computación e Inteligencia Artificial.

“Hacia la Inteligencia Artificial en Salud. Un recorrido Personal”

10:30h. **I Sesión comunicaciones orales**

- ▶ 10:30h. Carmen Salto Girón: “Nuevas metodologías para la detección de actividad protein quinasa”
- ▶ 10:40h. Cristina González Correa: “Mejora de la respuesta antihipertensiva de la hidroclorotiazida por la coadministración con el probiótico *Lactobacillus fermentum* CECT5716”
- ▶ 10:50h. Milagros Galan Llario: “Modulación farmacológica de ptpz para proteger el neurodesarrollo y reducir el consumo de alcohol en adolescentes”
- ▶ 11:00h. Celia Piquer Martínez: “¿Qué opinan los stakeholders sobre la integración de la farmacia comunitaria en atención primaria?”
- ▶ 11:10h. Javier Moleón Moya: “Contribución de la microbiota intestinal al desarrollo de hipertensión en lupus eritematoso sistémico”
- ▶ 11:20h. Héctor Cañeque: “Pleiotrofina: un puente entre la obesidad y los trastornos neurodegenerativos”
- ▶ 11:30h. Sofía Miñano Meneres: “Metabolismo Mitocondrial e Impacto Cardiovascular en un Modelo Murino de Lupus Inducido por TLR7: Efectos Protectores de Moduladores Metabólicos”

11:40h. **Pausa café / Sesión de pósters**

12:30h. II Sesión comunicaciones orales

- ▶ 12:30h. Diego Ceacero Heras: “Double-edged sword effect of glucocorticoids in experimental colitis – is there a role of rapamycin?”
- ▶ 12:40h. Sonia Melgar Locatelli: “Estrategias nutricionales para potenciar la neurogénesis y la función hipocampal: uso de cacao como nuevo tratamiento para las alteraciones cognitivas inducidas por la cocaína”
- ▶ 12:50h. Adriana González Salgado: “Protocolo del diseño y validación de un modelo predictivo para la gestión de la adherencia terapéutica en atención primaria”.
- ▶ 13:00h. Adrián Suárez Cruz: “Liberación de fármacos mediante micelas sensibles a estímulos reductores”
- ▶ 13:10h. Celia Pérez Díaz: “Asociación entre metabolitos de ftalato y metabolitos del tejido adiposo en la cohorte GraMo”
- ▶ 13:20h. María Jesús Rodríguez Sojo: “Impacto favorable de un prebiótico derivado de *Allium* spp. sobre el cáncer colorrectal: estudios in vitro e in vivo.”
- ▶ 13:30h. José María Gálvez Navas: “Nutrientes donadores de metilo y variantes moleculares en los genes implicados en el ciclo de la metilación como biomarcadores de riesgo de cáncer de mama en la cohorte EPIC-España”
- ▶ 13:40.h Ana María Bernárdez Sánchez: “Estudio epidemiológico de *Acanthamoeba*: identificación de factores de riesgo”
- ▶ 13:50h. Diego Salagre Simón: “Melatonin improves organelar stress-mediated apoptosis by ameliorating calcium homeostasis in both sex Zucker diabetic fatty rats”

14:00 Clausura jornadas

14:10 Cóctel / Sesión de pósters



CONFERENCIA INAUGURAL

Hacia la inteligencia artificial en salud. Un recorrido personal

Dr. Rafael Molina Soriano

Catedrático del Dpto. Ciencias de la computación e inteligencia artificial. Universidad de Granada.

En 1955, John McCarthy, entonces joven profesor ayudante del departamento de matemáticas en Dartmouth College (Estados Unidos), decidió solicitar financiación para la organización de una reunión científica. En ella se trabajaría sobre la conjetura de que cada aspecto del aprendizaje o cualquier otra característica de la inteligencia puede, en principio, ser descrito con tanta precisión que puede fabricarse una máquina para simularlo ⁽¹⁾. En junio del mismo año McCarthy y Claude Shannon, creador de la teoría de la información, presentaron esta idea a la Fundación Rockefeller, que la acogió con cierta reticencia. En la página de Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Dartmouth_workshop#cite_note-7 se encuentran algunas referencias y anécdotas interesantes sobre el desarrollo de este proceso hasta que tuvo lugar la celebración de la conferencia en el verano de 1956.

La solicitud de financiación fue finalmente presentada por McCarthy, Marvin Minsky, Nathaniel Rochester y Claude Shannon en septiembre de 1955. En ella se decía: “We propose that a 2-month, 10-man study of artificial intelligence be carried out during the summer of 1956 at Dartmouth College in Hanover, New Hampshire”. Había nacido el término inteligencia artificial.

Aunque, sin lugar a duda, sería adecuado analizar cómo se ha entendido a lo largo del tiempo el término inteligencia artificial, nos centraremos en la descripción de algunos problemas y sus soluciones, que en la actualidad son parte de la inteligencia artificial. No obstante, no hay nada mejor que una buena referencia bibliográfica y para ello es muy ilustrativo leer los capítulos introductorios de diferentes libros ^(2,3,4,5). Además, no debemos olvidar las implicaciones de la inteligencia artificial (como imitadora de la inteligencia humana pero también como posible creadora de otras inteligencias) y su necesaria regulación. Estos temas son abordados de forma seria y rigurosa en Kissinger et al., 2023 ⁽⁶⁾.

La inteligencia artificial es, en mi opinión, un concepto que evoluciona con sus propios logros. Un ejemplo puede ilustrar esta afirmación. Entre los años 1990-1993 la Universidad de Granada participó en el proyecto ESPRIT de la Unión Europea Comparative Testing and Evaluation of Statistical and Logical Learning Algorithms for Large-Scale Applications in Classification, Prediction and Control (Statlog), <https://cordis.europa.eu/project/id/5170>. Los resultados de este proyecto, muy interesantes en su momento, corresponderían en la actualidad a un trabajo fin de máster en el área de ciencia de datos.

La herramienta que utilizamos en este trabajo para modelizar y resolver los problemas de inteligencia artificial es la modelización e inferencia bayesiana ⁽⁷⁾. En el campo de la visión, la restauración, mejora y normalización de imágenes se abordaron inicialmente en el campo de la ingeniería eléctrica. En la actualidad, sin embargo, forman parte de la visión artificial incluida en la inteligencia artificial. Los orígenes de esta tecnología son enormemente interesantes ⁽⁸⁾. Diferentes publicaciones realizan un actual recorrido por la tecnología de la visión artificial ^(9,10).

Son numerosos los temas concretos relacionados con la utilización de la inteligencia artificial en el campo de la salud. Algunos problemas han sido abordados por recientes doctores del grupo Procesamiento de

Información Visual de la Universidad de Granada (<https://ccia.ugr.es/vip/>). Comenzaron analizando el proceso de captación y procesado de imágenes histológicas⁽¹¹⁾, para a continuación estudiar diversos modelos de anotación de imágenes médicas en inteligencia artificial. Trabajaron también en la utilización de un etiquetado exhaustivo en la clasificación de imágenes⁽¹²⁾, así como el uso de solo el etiquetado global de toda la imagen⁽¹³⁾. Además, combinaron la opinión de diferentes anotadores tanto expertos como noveles en campos como la histología⁽¹⁴⁾ o el de las ondas gravitacionales⁽¹⁵⁾.

Tiene un enorme interés conocer los problemas asociados al uso de modelos de la inteligencia artificial que no saben lo que no saben. Por ejemplo, existen sistemas de patología computacional que han sido entrenados para distinguir imágenes histológicas de diferentes tipos de tumores pero que se enfrentan con una imagen de un tipo de cáncer que no han visto durante su entrenamiento⁽¹⁶⁾. En ello se encuentran trabajando nuevos doctorandos dentro del grupo.

Una vez finalizado este personal recorrido por la inteligencia artificial, solo me queda desearos el mayor de los éxitos en vuestra actividad investigadora actual y futura. Este éxito dependerá del apoyo sostenido y lógico de instituciones públicas y privadas, pero muy especialmente de vuestro esfuerzo y dedicación. Muchas gracias a la Cátedra Bidafarma y a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada por la invitación para impartir este seminario.

Referencias

1. Verdegay JL. Inteligencia Artificial para aprendices, escolares, noveles, principiantes y público en general. Editorial Universidad de Granada, 2024.
2. Bishop CM, Bishop H. Deep Learning: Foundations and Concepts, 2023.
3. Murphy, KP. Probabilistic Machine Learning: An introduction, MIT Press, 2022.
4. Murphy, KP. Probabilistic Machine Learning, Advanced Topics, MIT Press, 2024.
5. Prince SJD. Understanding Deep Learning, MIT Press, 2023.
6. Kissinger HA, Schmidt E, Huttenlocher D. La era de la Inteligencia Artificial, Anaya Multimedia, 2023.
7. Donovan TM, Mickey RM. Bayesian Statistics for Beginners, a Step-by Step approach. Oxford University Press, 2019.
8. Banham MR, Katsaggelos AK. Digital image restoration. IEEE Signal Processing Magazine, 1997.
9. Szeliski R. Computer Vision: Algorithms and Applications, Springer, 2022.
10. Ayyadevara VK, Reddy Y. Modern Computer Vision with Pytorch, Packt Publishing, 2024.
11. Kanwal N, Pérez-Bueno F, Schmidt A, Engan K, Molina R. The devil is in the details: Whole Slide Image acquisition and processing for artifact detection, color variation, and data augmentation. A review., IEEE Access, vol. 10, May 2022.
12. Schmidt A, Morales-Álvarez P, Cooper LAD, Newberg LA, Enquobahrie A, Molina A, Katsaggelos AK. Focused Active Learning for Histopathological Image Classification, Medical Image Analysis, vol. 95, 2024.
13. Castro-Macías, FM, Morales-Álvarez, P, Wu Y, Molina R, Katsaggelos AK. Hyperbolic Secant Representation of the Logistic Function: Application to Probabilistic Multiple Instance Learning for CT Intracranial Hemorrhage Detection. Artificial Intelligence, 2024.
14. López-Pérez M, Morales-Álvarez P, Cooper L, Felicelli C, Goldstein J, Vadasz B, Molina R, Katsaggelos KA. Learning from crowds for automated histopathological image segmentation. Computerized Medical Imaging and Graphics, vol. 112, 2024.
15. Morales-Álvarez P, Ruiz S, Coughlin, R. Molina R, Katsaggelos AK. Scalable Variational Gaussian Processes for Crowdsourcing: Glitch Detection in LIGO”, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 44, 2022.
16. Irmakci I, Nateghi R, Zhou R, Vescovo M, Saft M, Ross AE, Yang XJ, Cooper L, Goldstein JA. Tissue Contamination Challenges the Credibility of Machine Learning Models in Real World Digital Pathology. Modern Pathology, 2024.



COMUNICACIONES

Desarrollo de un nanosistema con capacidad fototérmica para el transporte selectivo de inhibidores fluorescentes de colina quinasa

Iria Alonso Alves^{1,2}, Belén Rubio Ruiz^{1,2}

¹Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España.

²Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada, España.

Las alteraciones en el metabolismo lipídico son comunes durante el desarrollo y progresión tumoral. En particular, las vías implicadas en la generación de los principales fosfolípidos, como la fosfatidilcolina (PtdCho), tienden a estar aumentadas. Una enzima clave en este proceso es la Colina Quinasa (Chok), una proteína citosólica que cataliza la fosforilación de colina para formar fosfocolina, un precursor de la PtdCho. La sobreexpresión de Chok se observa en una gran variedad de cánceres, lo que la convierte en una interesante diana farmacológica ⁽¹⁾. Por otro lado, la aplicación de la nanotecnología en el tratamiento del cáncer permite superar algunas de las limitaciones asociadas con la quimioterapia convencional al mejorar la internalización de los fármacos y su acumulación selectiva en las células cancerosas, reduciendo así la toxicidad en los tejidos sanos ⁽²⁾.

El objetivo principal de este proyecto es diseñar un nanosistema consistente en nanoesferas de poliestireno funcionalizadas con nanopartículas de paladio que sea capaz de transportar específicamente un inhibidor fluorescente de ChoK a las células tumorales. Esto se lograría gracias a la presencia de ácido fólico en la superficie de las nanoesferas. Además, se pretende que las nanopartículas de paladio ejerzan un efecto fototérmico en las células tumorales mediante el empleo de radiación infrarroja.

En primer lugar, hemos preparado una librería de derivados de isoquinolinio como inhibidores de la enzima, siguiendo 2 estrategias principales: (a) explorar diferentes grupos en las posiciones 5,6,7,8 del anillo de isoquinolina y (b) explorar diferentes cadenas alquílicas o arílicas sobre el N del anillo de isoquinolina. Todas las estructuras sintetizadas incluyen un grupo funcional cetona que permitirá su posterior unión a las nanoesferas mediante la formación de un enlace hidrazona sensible al pH. Se han determinado los espectros de emisión y excitación de todos los inhibidores de ChoK sintetizados, confirmando su capacidad de fluorescencia. Actualmente, estamos probando la actividad antiproliferativa de los inhibidores en un panel de líneas celulares de cáncer que sobreexpresen ChoK.

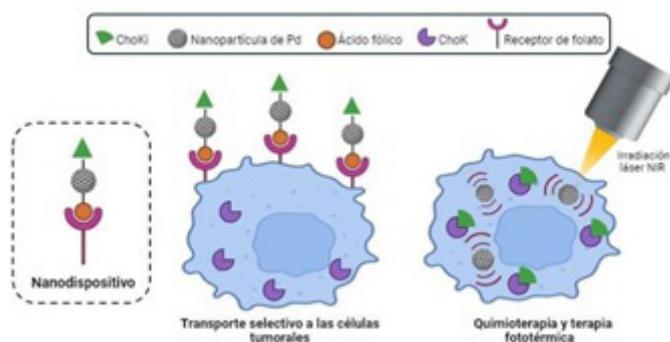


Figura 1: Esquema de la estrategia de actuación del nanosistema.

Referencias

1. Rubio-Ruiz B. et al. Recent advances in the design of choline kinase α inhibitors and the molecular basis of their inhibition. *Medicinal Research Reviews* 2021, 41, 902-927.
2. Cano-Cortés, M.V., Altea-Manzano, P., Laz-Ruiz, J.A., Unciti-Broceta, J.D., Lopez-Delgado, F.J., Espejo-Roman, J.M., Diaz-Mochon, J. J., Sanchez-Martin, R.M. An effective polymeric nanocarrier that allows for active targeting and selective drug delivery in cell coculture systems. *Nanoscale*, 2021, 13, 3500-3511.

Nuevas sales de quinolinio como agentes antiproliferativos

Juan Aznar Ramos¹, Ana Conejo García^{1,2,3}, Olga Cruz López^{1,2,3}, María Dora Carrión Peregrina^{1,2,3}

¹Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (España)

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada (España)

³Unidad de Excelencia de Química aplicada a Biomedicina y Medioambiente, Universidad de Granada (España)

Actualmente el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo⁽¹⁾. A pesar de la mejora en los tratamientos quimioterápicos, aún existen dos grandes retos. En primer lugar, la toxicidad en células y tejidos sanos, a consecuencia de la falta de selectividad y especificidad. En segundo lugar, la resistencia emergente por el uso prolongado de fármacos contra el cáncer. El ácido hialurónico (HA) es un polisacárido que al interactuar con CD44 puede desencadenar procesos de proliferación celular, y favorecer el crecimiento y desarrollo de las células tumorales. Sin embargo, se conocen derivados de tetrahidroisoquinolina que inhiben dicha interacción debido a la capacidad de unión a un pequeño bolsillo inducible adyacente al surco de unión del HA, presentando interesantes valores de actividad antiproliferativa sobre la línea tumoral de CD44+ MDA-MB-231⁽²⁾. En este trabajo se presenta la síntesis de una nueva serie de análogos isostéricos derivados de quinolinio⁽³⁾, con objeto de evaluar su capacidad para detener la proliferación celular y profundizar en el mecanismo de acción como inhibidores de la unión HA-CD44.

La síntesis de los compuestos, se lleva a cabo mediante la alquilación selectiva de la correspondiente quinolina sustituida en el nitrógeno de la posición 1, para obtener las sales monocuaternizadas de quinolinio. Con su posterior evaluación biológica se obtendrán nuevos datos del mecanismo de inhibición de HA-CD44, con respecto al anillo de tetrahidroisoquinolina. Además, se pretende llegar a un nuevo compuesto líder que presente nuevas e interesantes propiedades antitumorales.

Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Espejo-Román JM, Rubio-Ruiz B, Chayah-Ghaddab M, Vega-Gutierrez C, García-García G, Muguruza-Montero A, et al. N-aryltetrahydroisoquinoline derivatives as HA-CD44 interaction inhibitors: Design, synthesis, computational studies, and antitumor effect. *Eur J Med Chem.* 2023; 258(115570):115570. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115570>
3. Ion GND, Olaru OT, Nitulescu G, Olaru II, Tsatsakis A, Burykina TI, et al. Improving the odds of success in antitumoral drug development using scoring approaches towards heterocyclic scaffolds. *Oncol Rep.* 2020;44(2):589–98. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2020>.

Anticancer potential of *Crocus sativus* corms and melatonin combination in breast and colon cancer

Sanae Baddaoui¹, Diego Salagre², Ennouamane Saalaoui¹, Ahmad Agil²

¹ Laboratory of Bioresource, Biotechnology, Ethnopharmacology and Health, Faculty of Sciences, Mohammed Premier University, Oujda, Morocco.

² Department of Pharmacology, BioHealth Institute (ibs.GRANADA), and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, Biomedical Research Center (CIBM), School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

Crocus sativus is an aromatic and medicinal plant that belongs to the Iridaceae family, and it is well known for the spice saffron, which is obtained from the stigmas of this plant⁽¹⁾. However, the production of 1 Kg of this prized saffron generates significant by-products, including approximately 350 Kg of tepals, 1500 Kg of leaves, and numerous corms, which, owing to their small size, are unsuitable for grinding or commercial sale⁽²⁾. Melatonin is a master circadian regulator, but it is also gaining importance nowadays for its anticancer properties⁽³⁾. The objective of this research initiative is to enhance the value of *Crocus sativus* corms by studying their anticancer activity in vitro, with a specific

focus on investigating the synergy between these corms and melatonin to amplify their therapeutic efficacy. Corms were extracted using an ethanol/water solution, followed by the assessment of their anticancer properties, alone and in combination with melatonin, using crystal violet and MTT assays on various cancer cell lines, including MCF-7 (breast cancer), T84 (lung metastasis of colon carcinoma), and SW480 (colorectal cancer).

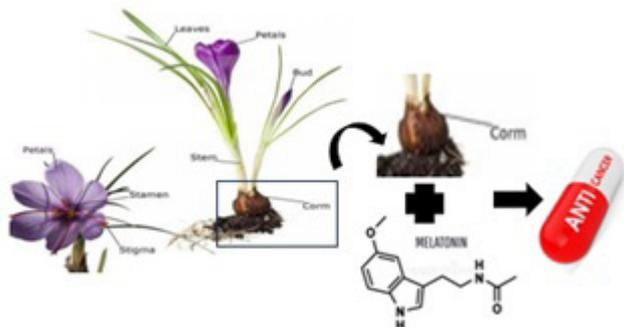


Figure 1: Anticancer Potential of *Crocus sativus* corms and melatonin combination

The results reveal that *Crocus sativus* corms at doses of 50µg/ml, alone and in combination with 3 mM melatonin, exhibit significant anticancer potential against breast and colon cancers, with less than 50% cell viability observed. This enhanced efficacy is attributed to their synergistic interaction with melatonin and their rich reservoir of bioactive compounds, such as saponins, polyphenols, and flavonoids.

The exploration of these corms and their combination with other natural products, such as melatonin, presents a promising avenue for the development of a novel complementary approach to cancer treatment, enhancing the circular economy, the *Crocus sativus* by-products recycling, and minimizing the industrial impact on the environment.

This study was supported by grant PID2021-125900OB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and, by ERDF “A way of making Europe”.

Referencias

1. Wu Y, Gong Y, Sun J, Zhang Y, Luo Z, Nishanbaev SZ, Usmanov D, Song X, Zou L, Benito MJ. Bioactive Components and Biological Activities of *Crocus sativus* L. Byproducts: A Comprehensive Review. *J Agric Food Chem.* 2023;71(49):19189-19206. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c04494
2. Sánchez-Vioque R, Rodríguez-Conde MF, Reina-Ureña JV, Escolano-Tercero MA, Herraiz-Peñalver D, Santana-Méridas O. In vitro antioxidant and metal chelating properties of corm, tepal and leaf from saffron (*Crocus sativus* L.) *Ind. Crops Prod.* 2012;39:149–153. DOI: 10.1016/j.indcrop.2012.02.028
3. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget.* 2017 Jun 13;8(24):39896-39921. doi: 10.18632/oncotarget.16379.

Deconstruyendo la vacuna contra la covid-19 Comirnaty®: evaluación de diferentes tratamientos de extracción del ARNm contenido en la nano partícula lipídica

Pilar Baena Álvarez¹, Raquel Pérez Robles², Antonio Salmerón García³, José Cabeza Barrera³, Natalia Navas Iglesias¹

¹Departamento de Química Analítica e Instituto Biosanitario de Granada ibs.Granada, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Avenida Fuentenueva s/n, 18071-Granada, España.

²Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental-Alejandro Otero (FIBAO) e Instituto Biosanitario de Granada ibs.Granada, Avenida de Madrid, 18012-Granada, España.

³Farmacia Hospitalaria e Instituto Biosanitario de Granada ibs.Granada, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Avenida del Conocimiento, 1806-Granada, España.

En los últimos años, ha surgido una nueva generación de vacunas basadas en ARNm monocatenario. La urgencia

creada por la pandemia de la COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, ha acelerado significativamente el desarrollo y producción de estas vacunas, que muestran un gran potencial terapéutico. Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) es un ejemplo de estas vacunas, que utiliza ARNm diseñado para codificar la proteína S del coronavirus. Esta secuencia de ARNm se ha modificado para mejorar su estabilidad y facilitar su traducción dentro de las células huésped. Para asegurar la entrega eficiente del ARNm en el interior celular, se encapsula en nanopartículas lipídicas (LNP) (Figura 1) que se fusionan con la membrana celular.

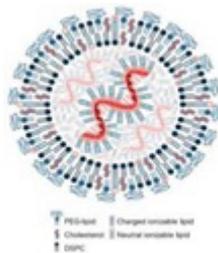


Figura 1. Sistema ARNm-LNPs.

Esta innovadora vacuna ha suscitado un considerable interés en la comunidad científica y farmacéutica, como lo evidencian los numerosos estudios en curso. El presente trabajo tiene como objetivo principal evaluar diversas estrategias para la extracción de ARNm de las nanopartículas lipídicas, siendo este paso fundamental para el análisis y caracterización del componente activo (ARNm).

Se han investigado diferentes enfoques para la extracción del ARNm, abarcando aspectos químicos, físicos y fisicoquímicos. Entre ellos se incluyen el uso de surfactantes (como tween-80 y SDS) y metanol como disolventes, así como la aplicación de ultrasonidos y la combinación de SDS y agitación mecánica. Para seguir la liberación de ARNm en el medio, se han registrado espectros de UV y se han calculado los porcentajes de liberación de ARNm, comparándolos con los obtenidos de una muestra de control mediante la absorbancia a 260 nm, la cual corresponde a la máxima absorbancia del ARN.

Los resultados revelan una liberación significativa de ARNm en el medio bajo ciertas condiciones de extracción, evidenciada por un aumento en el porcentaje calculado de liberación. Se ha determinado que el tratamiento físico, particularmente mediante la aplicación de ultrasonidos durante un breve período sin adición de sustancias adicionales, es el método más eficaz, alcanzando un porcentaje de liberación de ARNm del 42% en comparación con otros métodos evaluados.

Este estudio ha sido reconocido con el segundo premio en la V Edición de los premios AQA a los Trabajos de Fin de Grado (TFG) en Química, correspondiente al período 2022-2023 (15/11/2023)⁽¹⁾.

Referencias

1. Premios AQA a Trabajos Fin de Grado [Internet].: Ilustre Colegio Oficial de Químicos del Sur:[citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.colegiodequimicos.org/premio-trabajo-fin-de-grado/>

Melatonin improves the oxidative capacity of fibers and mitochondrial function by inducing NRF2/RCAN/MEF2 fiber switching of skeletal muscle in both sex Zucker diabetic fatty rats

Habiba Bajit¹, Diego Salagre¹, Carmen María Claro Cala², Marina Villalón Mir³, Miguel Navarro Alarcón³, Ahmad Agil¹

¹Department of Pharmacology, BioHealth Institute (ibs.GRANADA), and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, Biomedical Research Center (CIBM), School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

²Department of Pharmacology, Pediatric and Radiology, School of Medicine, University of Sevilla, Sevilla, Spain.

³Department of Nutrition and Bromatology, School of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

Skeletal muscle plays a crucial role in energy metabolism. Type I fibers (slow-twitch oxidative fibers) have a higher mitochondrial content and utilize oxidative metabolism for energy production, in contrast, type II fibers are less

oxidative and rely on glycolysis for energy production. Therefore, mitochondrial dysfunction and oxidative impairment in the skeletal muscle may underlay diabetes (obesity and Type 2 Diabetes Mellitus). Recent studies have shown that different stimuli can induce a switch from glycolytic to oxidative fibers resulting in improved mitochondrial function and oxidative capacity^(1,2), representing a promising new therapeutic target to combat diabetes. As melatonin is a mitochondria-targeting drug^(3,4), our study aims to investigate the effects of this indolamine, on the fiber switching and mitochondrial function of the vastus lateralis (VL) (major hindlimb skeletal muscle) of Zucker diabetic fatty (ZDF) rats.

At 5 weeks of age, 16 male and 16 female ZDF rats and 16 male and 16 female lean littermates (ZL) were subdivided into two groups, each composed of 8 rats: control (C) and those treated with oral melatonin (M) in the drinking water (10 mg/kg/day) for 12 weeks. Mitochondria were isolated from the VL using subcellular fractioning followed by mitochondrial respirometry measurement. ATP production and complexes activities were also measured. Fiber switching was evaluated by immunofluorescence measuring differential MyH proteins for each fiber type characterization.

Our results showed that melatonin enhanced the activity of all the complexes in mitochondria from VL of both ZDF and ZL rats. In addition, it increased RCR and ADP/O in both ZL and ZDF VL. Also, melatonin restored state 3 oxygen consumption and increased the fatty acid β -oxidation in VL isolated mitochondria. Interestingly, the IHF analysis showed that melatonin increased oxidative fiber amount (Type I and IIA) reversing the effects of obesity, that increases the glycolytic fiber amount (Type IIb). Furthermore, melatonin activates the NRF2/RCAN-Calcineurin/MEF2 pathway suggesting, together with fiber type characterization data, that a chronic melatonin treatment improves the fiber switching in skeletal muscle by ameliorating mitochondrial functionality and oxidative capacity.

This study was supported by grant PID2021-125900OB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and, by ERDF “A way of making Europe”.

Referencias

1. Crilly MJ, Tryon LD, Erlich AT, Hood DA. The role of Nrf2 in skeletal muscle contractile and mitochondrial function. *J Appl Physiol.* 2016;121(3):730–40. DOI: 10.1152/jappphysiol.00042.2016
2. Talbot J, Maves L. Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2016;5(4):518–34. DOI: 10.1002/wdev.230
3. Agil A, Navarro-Alarcon M, Ali FAZ, Albrakati A, Salagre D, Campoy C, et al. Melatonin enhances the mitochondrial functionality of brown adipose tissue in obese—diabetic rats. *Antioxidants* 2021;10(9):1482. DOI: 10.3390/antiox10091482
4. Agil A, El-Hammadi M, Jiménez-Aranda A, Tassi M, Abdo W, Fernández-Vázquez G, Reiter RJ. Melatonin reduces hepatic mitochondrial dysfunction in diabetic obese rats. *J Pineal Res.* 2015;59(1):70–9. DOI: 10.1111/jpi.12241

Aceites esenciales procedentes de hierbas aromáticas como desinfectantes de espinaca y su efecto sobre la capacidad antioxidante de estas verduras

Hafsa Ben Allal¹

¹Universidad de Granada- Departamento de Nutrición y Bromatología, Granada, España.

Este estudio investiga la efectividad de aceites esenciales comunes (romero, tomillo, orégano, salvia y menta) como desinfectantes naturales para espinacas y como puede verse afectada la capacidad antioxidante de estas verduras tras el proceso de desinfección. Se realizan análisis microbianos^(1,2,3) y pruebas de capacidad antioxidante utilizando el ensayo DPPH (1,1-Diphenyl-2-picryl-hydrazyl⁽⁴⁾).

Se observa una reducción significativa de hasta un 100% en la carga microbiana con los tratamientos de desinfección con aceites esenciales, sin diferencias notables entre los tipos de aceites ensayados. Además, se nota un aumento destacado en la actividad antioxidante de las espinacas, especialmente con el aceite de tomillo. Este estudio resalta

el potencial prometedor de los aceites esenciales como alternativas naturales para mejorar la seguridad alimentaria y la calidad de los alimentos vegetales de consumo en crudo.

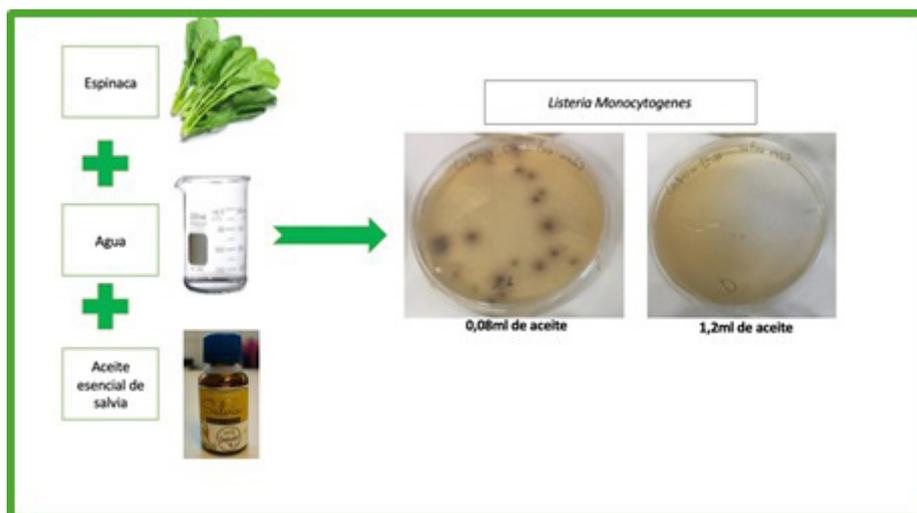


Figura 1. Ensayo microbiano utilizando aceite esencial como desinfectante de verduras

Referencias

1. International Organization for standardization (ISO 11290:2017). Microbiology of the food Chain-Horizontal Method for the Detection and Enumeration of *Listeria Monocytogenes* and *Listeria* spp. Part 1: Detection Method and Part 2: Enumeration Method; ISO Publishers; Geneve, Italy, 2017.
2. International Organization for standardization (ISO 4833: 2003). Microbiology of Food and Animal feeding Stuffs Horizontal Method for the Enumeration of Microorganisms-Colony Count Technique at 30°C; ISO publishers: Geneve, Italy, 2003.
3. International Organization for standardization (ISO 21527-2:2008). Microbiology of Food and Animal Feeding stuffs- Horizontal method for the Enumeration of Yeasts and Moulds-Part 2: Colony Count Technique in Products with Water Activity Less than or Equal to 0,95; ISO Publishers: Geneve, Italy, 2008.
4. Mensor, L.L.; Menezes, F.S.; Leitão, G.G.; Reis, A.S.; Santos, T.C.d.; Coube, C.S.; Leitão, S.G. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. *Phytother. Res.* 2001, 15, 127-130.

Efecto antioxidante y neuroprotector del zumo proveniente de frutos de una ericácea y su fracción butanólica en células SH-SY5Y diferenciadas

Antonio Canoyra¹, Nuria Acero¹, Dolores Muñoz Mingarro¹, Carmen Martín¹, Antonio José León González¹.

¹Universidad San Pablo CEU, Madrid, España, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Los frutos de ericácea son frutos comestibles que tradicionalmente se han consumido en aquellas zonas geográficas donde la planta es endémica (Península Ibérica). En el presente estudio se analizó la capacidad del zumo de estos frutos y su fracción butanólica para disminuir los niveles de ROS en cultivos de la línea celular SHSY-5Y. Se evaluó tanto su efecto directo sobre esta línea celular, como su efecto preventivo frente al estrés oxidativo inducido por H₂O⁽¹⁾. Por otro lado, las células SH-SY5Y se diferenciaron en neuronas dopaminérgicas (ácido retinoico) y colinérgicas (ácido retinoico y BDNF), para replicar un modelo in vitro de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer respectivamente⁽²⁾. Las SHSY-5Y diferenciadas a líneas dopaminérgicas se estresaron con 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que induce un estrés oxidativo masivo en esta línea celular⁽³⁾ en presencia o ausencia de la ericácea. Por otro lado, para imitar la patología tau y β -amiloides asociada a la enfermedad de Alzheimer, las células diferenciadas con BDNF fueron tratadas con ácido okadaico, con o sin el zumo y la fracción butanólica de los frutos. Se estudió la capacidad de la planta para aumentar la viabilidad celular en estas condiciones tóxicas. Finalmente, también se investigó el efecto inhibitor del zumo y de su extracto butanólico sobre diferentes enzimas relacionadas con la neuroprotección.

Los resultados de las pruebas in vitro muestran una interesante capacidad antioxidante y neuroprotectora del zumo de la ericácea al captar de forma efectiva radicales oxidantes, entre los que se encuentran el radical superóxido, el radical hidroxilo y el DPPH, demostrando ser capaz de reducir el estrés oxidativo inducido e inhibiendo la actividad de la MAO-B a concentraciones muy bajas, enzima estrechamente relacionada con la aparición y evolución de la enfermedad de Parkinson. De la misma manera, en cultivo celular, tanto en zumo como su fracción butanólica aumentaron la supervivencia de células colinérgicas y dopaminérgicas diferenciadas tras simular las condiciones de la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer, indicando poseer un notable efecto frente a la pérdida de tejido neuronal que conlleva la evolución de estas enfermedades. Finalmente, tanto el zumo como la fracción butanólica de los frutos de ericácea, demostraron ser capaces de reducir las ROS en SH- SY5Y sin diferenciar tras la exposición a H₂O₂, confirmando su potencial para reducir el estrés oxidativo y la degeneración neuronal. Estos resultados parecen indicar que el zumo de ericácea posee un prometedor efecto protector frente a las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, posicionándolo como un interesante nutraceutico frente a enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

1. Martín-Cordero C, León-Gonzalez AJ, Calderón-Montano JM, Burgos-Morón E, López-Lázaro M. Pro-oxidant natural products as anticancer agents. *Curr Drug Targets*. 2012 Jul;13(8):1006-28. doi: 10.2174/138945012802009044. PMID: 22594470.
2. de Medeiros LM, De Bastiani MA, Rico EP... [] Cholinergic Differentiation of Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cell Line and Its Potential Use as an In vitro Model for Alzheimer's Disease Studies. *Mol Neurobiol*. 2019 Nov;56(11):7355-7367. doi: 10.1007/s12035-019-1605-3. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31037648.
3. Lopes FM, da Motta LL, De Bastiani MA... [] RA Differentiation Enhances Dopaminergic Features, Changes Redox Parameters, and Increases Dopamine Transporter Dependency in 6-Hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells. *Neurotox Res*. 2017 May;31(4):545-559. doi: 10.1007/s12640-016-9699-0. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28155214.

Pleiotrofina: Un puente entre la obesidad y los trastornos neurodegenerativos

Héctor Cañeque Rufo^{1,2}, Teresa Fontán Baselga¹, Milagros Galán Llario¹, Agata Zuccaro², María Gracia Sánchez Alonso², Esther Gramage¹, María del Pilar Ramos Álvarez², Gonzalo Herradón¹

¹Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, España.,

²Departamento de Química y Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, España.

La obesidad y sus alteraciones metabólicas relacionadas, como el síndrome metabólico, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. El principal vínculo entre estas afecciones es la inflamación sistémica crónica causada por trastornos metabólicos, conocida como metainflamación, la cual subyace a la neuroinflamación persistente que contribuye significativamente a la neurodegeneración. Recientemente, hemos identificado la citoquina pleiotrofina (PTN) como un nuevo factor regulador de la neuroinflamación y el metabolismo energético⁽¹⁻³⁾. Nuestro estudio pretende determinar el papel de PTN en la neuroinflamación y la interrelación entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y la periferia en un modelo de obesidad inducida por una dieta alta en grasas (siglas del inglés, HFD). Para ello, ratones C57BL/6J de ambos sexos y tres meses de edad (Ptn+/+) y knock-out de Ptn (Ptn-/-) fueron alimentados con dieta estándar (18%-kcal grasa) o HFD (60%-kcal grasa) durante 6 meses.

Los ratones Ptn-/- alimentados con HFD mostraron un menor incremento del peso corporal que los ratones Ptn+/+ alimentados con HFD. Asimismo, observamos que los ratones Ptn-/- se encuentran protegidos de la acumulación hepática de lípidos y del desarrollo de esteatosis y fibrosis hepática inducida por HFD. A continuación, estudiamos cómo estas alteraciones periféricas afectaban al SNC. En la prueba de reconocimiento de objetos nuevos, los ratones HFD-Ptn+/+ mostraron una pérdida de memoria a largo plazo tras tres meses y una pérdida de memoria tanto a corto como a largo plazo pasados seis meses. Este deterioro cognitivo se correlacionó con una depleción

astrocitaria y microgliosis. Sin embargo, los ratones HFD-Ptn^{-/-} no mostraron pérdida de memoria ni alteraciones gliales. Además, la vía de señalización de la PTN regula las redes perineuronales (PNNs), críticas para la función del hipocampo. Observamos que la HFD disminuyó el número de PNNs en el Cornus Amonis (CA) y lo aumentó en el giro dentado (GD) de ratones Ptn^{+/+}. Sorprendentemente, los ratones Ptn^{-/-} mostraron un mayor número de PNNs en el CA y una disminución en el GD independientemente de la dieta. Además, la intensidad de las PNNs aumentó significativamente en los ratones Ptn^{-/-}.

En conclusión, estos resultados demuestran que la delección de Ptn protege contra la obesidad inducida por HFD y que la PTN endógena está implicada en la pérdida de memoria a corto y largo plazo y las alteraciones gliales inducidas por la HFD. Además, PTN es clave en la formación y mantenimiento de las PNNs y sus alteraciones inducidas por la HFD. Estos hallazgos sugieren un papel importante de la PTN en la conexión entre la obesidad y el desarrollo de procesos neuroinflamatorios y neurodegenerativos.

Referencias

1. Cañeque-Rufo H, Sánchez-Alonso MG, Zuccaro A, Sevillano J, Ramos-Álvarez MDP, Herradón G. Pleiotrophin deficiency protects against high-fat diet-induced neuroinflammation: Implications for brain mitochondrial dysfunction and aberrant protein aggregation. *Food Chem Toxicol.* 2023;172:113578. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113578
2. Zuccaro A, Zapatería B, Sánchez-Alonso MG, Haro M, Limones M, Terrados G, et al. Pleiotrophin Deficiency Induces Browning of Periovarian Adipose Tissue and Protects against High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17). DOI: 10.3390/ijms22179261
3. Herradon G, Ramos-Alvarez MP, Gramage E. Connecting Metaflammation and Neuroinflammation Through the PTN-MK-RPTPβ/ζ Axis: Relevance in Therapeutic Development. *Front Pharmacol.* 2019;10:377. DOI: 10.3389/fphar.2019.00377

Desarrollo del OMIVECA VE-CFCA, el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado a las dietas vegetarianas y población general

Eduardo Casas Albertos¹, Noelia María Rodríguez Martín², Ángela Alcalá Santiago^{1,3,4}, Belén García-Villanova¹, María Dolores Ruiz-López^{1,3}, Reyes Artacho¹, Beatriz Sarriá⁵, Adela Castelló^{6,7*}, Esther Molina Montes^{1,3,4,6*}

¹Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada, Granada, España.

²Grupo Proteínas Vegetales, Instituto de la Grasa CSIC, Sevilla, España.

³Instituto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Universidad de Granada, Granada, España.

⁴Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada, España.

⁵Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid, España.,

⁶CIBER Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, España.,

⁷Unidad de Epidemiología del Cáncer y Ambiental, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Los alimentos de origen vegetal constituyen la principal fuente de compuestos bioactivos en la dieta. Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) existentes no cuantifican adecuadamente el consumo de todos los alimentos de origen vegetal de la dieta. El objetivo del estudio OMIVECA es adaptar un CFCA que incluya alimentos vegetales que se han incorporado recientemente a la dieta española, así como de alimentos consumidos principalmente por personas que siguen dietas con un reducido consumo de alimentos de origen animal.

Se identificaron alimentos vegetales y alimentos catalogados como vegetarianos disponibles en el mercado español⁽¹⁾. Un equipo de investigadores, compuesto principalmente por nutricionistas y por personas vegetarianas, decidió la selección de alimentos y grupos de alimentos para ser incluidos en el VE-CFCA. Se utilizó un CFCA previamente validado en población española² de 137 alimentos al que se añadieron los ítems de alimentos vegetales y vegetarianos seleccionados. Los tamaños de ración de los alimentos vegetarianos se basaron en las pirámides

alimentarias vegetarianas y veganas de la Unión Vegetariana Española.

El VE-CFCA se dividió en las siguientes secciones: lácteos, aves y huevos, carne de vacuno, de cerdo, cordero o cabra, otras carnes, pescado, productos precocinados/procesados, verduras y legumbres, frutas, cereales, grasas, dulces, miscelánea, bebidas y la sección vegana/vegetariana compuesta por 33 ítems alimentarios. Esta sección, a su vez quedó dividida en: proteínas vegetales, alternativos a la carne, dulces, untables, bebidas vegetales y alimentos precocinados exclusivamente de origen vegetal. El CFCA quedó conformado por 170 ítems.

El VE-CFCA incluye una amplia gama de alimentos de origen vegetal y, por lo tanto, puede considerarse una herramienta integral de evaluación dietética, aplicable a diversas poblaciones, incluidos veganos/vegetarianos. Esta herramienta requiere validación para su uso generalizado.

1. Rodríguez-Martín NM, Córdoba P, Sarriá B, Verardo V, Pedroche J, Alcalá-Santiago Á, García-Villanova B, Molina-Montes E. Characterizing Meat- and Milk/Dairy-like Vegetarian Foods and Their Counterparts Based on Nutrient Profiling and Food Labels. *Foods*. 2023 Mar 9;12(6):1151. doi: 10.3390/foods12061151. PMID: 36981078; PMCID: PMC10048389.
2. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010 Jun;103(12):1808-16. doi: 10.1017/S0007114509993837. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20102675.

Double-edged sword effect of glucocorticoids in experimental colitis – is there a role of rapamycin?

Diego Ceacero Heras¹, Mireia Tena Garitaonaindia¹, Alba Seguí Pérez², Guillermo Ruiz Henares², Juan José Enguix Huete², Ángela Jiménez Ortas¹, Olga Martínez Augustin¹, Fermín Sánchez de Medina López Huertas²

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Faculty of Pharmacy. University of Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, Spain

²Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy. University of Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, Spain

Glucocorticoids (GC) are important antiinflammatory and immunosuppressive agents in the management of inflammatory bowel disease and many other conditions. However, GC also display deleterious effects on the intestinal barrier which may limit their clinical benefit. These effects may be ascribed partly to actions on the epithelium⁽¹⁾. In this regard, mice carrying a deletion of the GC receptor in intestinal epithelial cells are protected against experimental colitis⁽²⁾. It may be therefore beneficial to limit GC epithelial actions in the inflamed intestine. Besides, latest studies show that dexamethasone-treated mice present an early onset of acute experimental colitis due to the activation of mTOR pathway on intestinal epithelial cells⁽³⁾.

Our objective is to limit harmful GC effects in intestinal epithelium in experimental colitis, with the ultimate goal of improving the management of inflammatory bowel disease with GC.

The body of this study is composed by two main experiments. First, experimental colitis was induced by administration of 2.5% dextran sulfate sodium (DSS) for 7 days to C57BL/6J mice and treated with prednisolone 10 mg/kg/day by either the oral or parenteral route (as prednisolone phosphate). Secondly, effects of glucocorticoid-dependent mTOR pathway activation were assessed by administering prednisolone at the same dose in combination with rapamycin 3 mg/kg/day to DSS- induced colitic C57BL/6J mice.

Our data are consistent with GC weakening of the mucosal barrier coexisting with antiinflammatory response, which may be enhanced by oral administration: Prednisolone ameliorated colitis, based on downregulated expression

of inflammatory markers and lower colon thickening. However, hemorrhage occurred earlier in oral prednisolone treated mice. Besides, mice treated with oral prednisolone show an increased disease activity index (DAI, based on body weight loss, feces consistency and rectal bleeding). In the second experiment, rapamycin and prednisolone combination delayed rectal bleeding, suggesting an intestinal barrier function reinforcement. Nevertheless, some parameters such as colonic weight/length ratio or spleen weight were not ameliorated by rapamycin treatment, revealing that prednisolone is necessary to preserve the antiinflammatory effect.

Referencias

1. Ocón B, Aranda CJ, Gámez-Belmonte R, Suárez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustin O, Sánchez de Medina F. The glucocorticoid budesonide has protective and deleterious effects in experimental colitis in mice. *Biochem Pharmacol*. 2016 Sep 15;116:73-88. doi: 10.1016/j.bcp.2016.07.010
2. Arredondo-Amador M, Aranda CJ, Ocón B, González R, Martínez-Augustin O, Sánchez de Medina F. Epithelial deletion of the glucocorticoid receptor (Nr3c1) protects the mouse intestine against experimental inflammation. *Br J Pharmacol*. 2021 Jun;178(12):2482-2495. doi: 10.1111/bph.15434.
3. Zhang Z, Dong L, Jia A, Chen X, Yang Q, Wang Y, Wang Y, Liu R, Cao Y, He Y, Bi Y, Liu G. Glucocorticoids Promote the Onset of Acute Experimental Colitis and Cancer by Upregulating mTOR Signaling in Intestinal Epithelial Cells. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 11;12(4):945. doi: 10.3390/cancers12040945

Transporte activo de fármacos dirigido por proteínas de unión a carbohidratos

Chiara Burgio¹, Simona Plesselova¹, María Dolores Girón González¹, Rafael Salto González¹

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España.

A pesar de los grandes avances en los últimos años en las técnicas de diagnóstico y en el tratamiento del cáncer, éste sigue siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial, provocando un gran impacto socio-económico. Es importante, por lo tanto, un diagnóstico temprano del mismo para planificar el tratamiento y disminuir su mortalidad. En este estudio proponemos el desarrollo de nanopartículas que sirvan como agentes teragnósticos, es decir plataformas modulares que permitan tanto el diagnóstico como el transporte de fármacos y la transfección de manera específica en células tumorales que sobre-expresen determinados receptores de superficie, para tratar distintos tipos de tumores que actualmente presentan un mal pronóstico o problemas de resistencias, como el cáncer de mama triple negativo, entre otros.

Nuestra hipótesis se basa en la posibilidad de diseñar plataformas modulares formadas por una molécula con capacidad de unir ligandos como la proteína de unión a maltosa (MBP), que une derivados de maltosa, o bien streptavidina monomérica 2 (mSA2), que une la biotina. A estas proteínas de fusión se unirán ligandos como: derivados de maltosa unidos a colorantes NIR-780 (diagnóstico), a ciclodextrinas (transporte de fármacos) o a PEI (transfección).

Con los resultados obtenidos se puede concluir que la proteína de fusión MBP- Gal3 puede ser utilizada tanto en diagnóstico como para el transporte de fármacos. La MBP-Gal3 unida a maltosa marcada con una sonda fluorescente (ej. NIR) puede usarse en el diagnóstico por imagen de tejidos tumorales y la MBP-Gal3 unida a maltosa-2kPEI(β CD)4 que a su vez ocluye moléculas de doxorubicina u otros fármacos quimioterápicos es capaz de transportar tales fármacos específicamente a células tumorales que sobre expresen la correspondiente diana molecular.

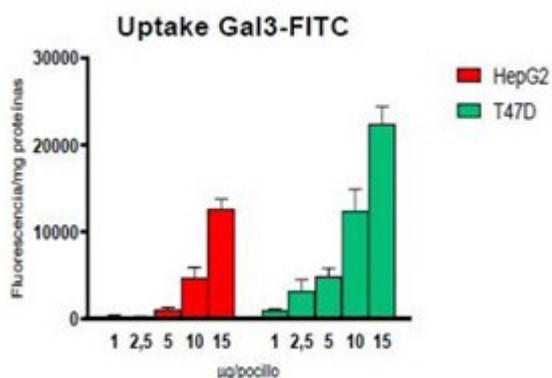


Fig. 1. Uptake de cantidades crecientes de MBP-Gal3 marcada con FITC en líneas celulares MUC1 negativas (HepG2) y positivas (T47D).

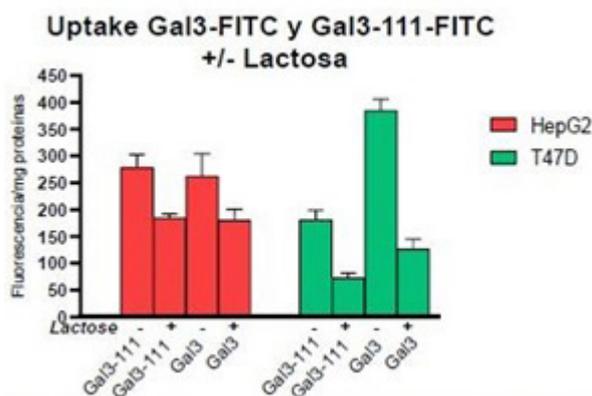


Fig. 1. Uptake de cantidades crecientes de MBP-Gal3 y MBP-Gal111 marcada con FITC en ausencia o presencia de lactosa (2mg/mL) que bloquea el receptor MUC1.

Optimización de la síntesis enzimática del lipofenol linolenato de hidroxitirosol

Lucía Domínguez Gámbez¹, Meriem Chayah Ghaddab^{1,2,3}, Olga Cruz López^{1,3}, Ana Conejo García^{1,2}

¹Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.

³Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENyO), Granada, España.

Los ácidos grasos poliinsaturados y los compuestos fenólicos son dos familias de productos naturales que han sido ampliamente investigados por sus propiedades farmacológicas como agentes anticancerígenos y antiinflamatorios⁽¹⁾. Concretamente, los isómeros alfa (ω -3) y gamma (ω -6) del ácido linolénico (ALA, GLA), han demostrado tener efectos protectores en enfermedades cardiovasculares y propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes^(2,3). Entre los polifenoles, el hidroxitirosol (HT), presenta potentes propiedades antioxidantes y una bioactividad reconocida^(4,5). Con el objetivo de estudiar si la combinación de estos compuestos potencia sus efectos terapéuticos, se ha llevado a cabo la síntesis del lipofenol, linolenato de hidroxitirosol (HT-ALA, HT-GLA), para evaluar específicamente su actividad antiproliferativa.

La síntesis se llevó a cabo mediante una reacción enzimática utilizando diferentes lipasas. Parámetros como el tiempo, la cantidad de enzima empleada o el uso de microondas fueron modificados durante el proceso de optimización de la síntesis. Tanto el HT-ALA como el HT-GLA se obtuvieron con el mejor rendimiento, 64% y 84% respectivamente, tras 48h de reacción a 60°C y utilizando 10% de Novozym 435. La estructura de estos ésteres se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear de 1H y 13C y espectroscopía de masas de alta resolución. La actividad antiproliferativa de estos lipofenoles se está evaluando en líneas celulares de cáncer de mama y de pulmón.

Referencias

1. Peron G, et al. Exploring the Molecular Pathways Behind the Effects of Nutrients and Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Intestinal Permeability: A Perspective on the Potential of Metabolomics and Future Clinical Applications. *J Agric Food Chem.* 2020 Feb 19;68(7):1780-1789. doi: 10.1021/acs.jafc.9b01687.
2. Kyu-Bong Kim, et al. α -Linolenic acid: Nutraceutical, pharmacological and toxicological evaluation. *Food and Chemical Toxicology.* 2014; 70:(163-178). doi: 10.1016/j.fct.2014.05.009.
3. Kapoor R, Huang YS. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006 Dec;7(6):531-4. doi: 10.2174/138920106779116874.
4. Martínez L, Ros G, Nieto G. Hydroxytyrosol: Health Benefits and Use as Functional Ingredient in Meat. *Medicines.* 2018; 5(1):13. Doi: 10.3390/medicines5010013.

- de Pablos RM, et al. Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* 2019 May; 143:58-72. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.005.

Desarrollo de microcápsulas de alginato para la protección de compuestos bioactivos de *Hibiscus sabdariffa*

Carmen Duque Soto¹, Xavier Expósito Almellón¹, Ascensión Rueda Robles¹, Daniel Martínez Baena¹, Rosa Quirantes Piné², Isabel Borrás Linares², Jesús Lozano Sánchez¹

¹Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia, Granada, España.

²Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Granada, España.

El incremento en la incidencia de patologías crónicas no transmisibles, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal y la obesidad, ha impulsado la búsqueda de estrategias novedosas para su tratamiento y mitigación. Entre ellas, y en relación con su creciente asociación con la dieta, el estudio del efecto de fitoquímicos con demostrada capacidad antioxidante y antiinflamatoria en ensayos in vitro, ha despertado el interés de la comunidad científica, con particular énfasis en el estudio de los compuestos fenólicos.

Sin embargo, la administración oral de estos compuestos presenta una gran limitación en cuanto a su efectividad, ya que su comportamiento lábil en las condiciones gastrointestinales puede suponer una reducción significativa de su bioaccesibilidad y biodisponibilidad. Por ello, se hace necesario la búsqueda y el desarrollo de formulaciones novedosas que permitan la protección de estos compuestos, así como su vehiculización y liberación controlada a lo largo del tracto gastrointestinal. Las técnicas de encapsulación han emergido como la alternativa tecnológica más adecuada para solventar estos problemas y potenciar el efecto bioactivo de los compuestos fenólicos.

En este trabajo se ha evaluado el potencial de la gelificación iónica externa mediante un proceso de atomización como sistema de encapsulación de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* enriquecido en compuestos fenólicos utilizando alginato como agente encapsulante. Para ello, se evaluó la influencia de diferentes parámetros del proceso en la eficiencia de encapsulación, tales como el pH y la concentración de agente encapsulante, así como la estructura de las cápsulas obtenidas.

El pH demostró presentar un efecto significativo sobre el proceso de encapsulación, mejorando la morfología y eficiencia de encapsulación a medida que se incrementaba el pH. Asimismo, dicho parámetro presentó una influencia sobre el efecto de la concentración de agente encapsulante en cuanto al rendimiento del proceso. Sin embargo, valores elevados de pH dieron lugar a menor estabilidad de los compuestos bioactivos. Por ello, pese al potencial de la técnica propuesta, se requiere más investigación para la obtención de una formulación optimizada a las condiciones naturales del extracto estudiado que permita maximizar su estabilidad y encapsulación.

Puesta a punto de un modelo in vivo de tormenta de citoquinas de la COVID19

Juan José Enguix Huete¹, Diego Ceacero Heras², Ángela Jiménez Ortas², Guillermo Ruiz Henares¹, Mireia Tena Garitaoinaindia², Olga Martínez Augustin², Fermín Sánchez de Medina López Huertas¹

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, España

² Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, España

La COVID-19 es una enfermedad cuyo agente etiológico es el virus SARS-CoV-2, que puede cursar con una complicación particularmente grave conocida como "tormenta de citoquinas", una respuesta inflamatoria intensa desencadenada

por la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Como consecuencia puede verse afectada la función barrera intestinal, lo cual puede contribuir significativamente al cuadro patológico del paciente (1) . El objetivo de nuestro estudio es poner a punto un modelo experimental in vivo de tormenta de citoquinas y estudiar su efecto sobre la barrera intestinal.

Se han empleado ratones de la cepa C57BL/6J de ambos sexos, a los cuales se les ha administrado por vía intraperitoneal combinaciones de citocinas, IL-6 + IL-1 β y IL-6 + IL-1 β + TNF. Las dosis respectivas han sido 1 μ g (IL-6, TNF) y 0,5 μ g (IL-1 β). A los ratones control se les administró el vehículo, tampón fosfato sódico con albúmina sérica bovina al 0,1%. Se midió el peso y la temperatura corporal a lo largo del experimento. Tras el sacrificio y necropsia de los animales se llevaron a cabo análisis de expresión de genes involucrados en inflamación y función barrera intestinal mediante RT-qPCR en distintos órganos (colon, yeyuno, pulmón, hígado).

Se observaron heces diarreicas en los ratones a los que se les administró IL-1 β , los cuales además sufrieron una pérdida de peso significativa respecto a los grupos control. Por otro lado, la IL-1 β , tanto como monoterapia como asociada a la IL-6, aumentó la expresión de genes relacionados con la inflamación, como Cxcl1, Cd14, Lbp y Reg3g, pero sin afectar a la expresión de proteínas de unión estrecha como Cldn1 o Cldn4. Estos resultados forman parte de la puesta a punto de un modelo con el que se pretende estudiar el efecto que tienen los glucocorticoides endógenos y exógenos sobre la barrera intestinal alterada por la tormenta de citoquinas.

Palabras Clave:

COVID 19, tormenta de citoquinas, barrera intestinal, glucocorticoides

Referencias

1. Eleftheriotis G, Tsounis EP, Aggeletopoulou I, Dousdampanis P, Triantos C, Mouzaki A, et al. Alterations in gut immunological barrier in SARS-CoV-2 infection and their prognostic potential. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2023.

Optimización de la extracción Green de fitoquímicos de subproductos del olivo

Xavier Expósito Almellón¹, Carmen Duque Soto¹, Ascensión Rueda Robles¹, Daniel Martínez Baena¹, Rosa Quirantes Piné², Isabel Borrás Linares², Jesús Lozano Sánchez¹

¹Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia, Granada, España.

²Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Granada, España

Las tecnologías de extracción Green son altamente conocidas por la comunidad científica. Una de las aplicaciones más usada de estas técnicas es la obtención de fitoquímicos de alto valor añadido que pueden ayudar a mejorar la salud poblacional. Dentro de esta línea de investigación, la extracción de fitoquímicos presentes en los subproductos del olivo es un área de trabajo actual, que persigue el objetivo de implantar un enfoque de economía circular para la mejora del medioambiente en el sector oleícola. A pesar de sus múltiples ventajas, la optimización de estas técnicas sostenibles es un campo de estudio muy amplio que abarca la evaluación del efecto de estas tecnologías de extracción con las matrices vegetales a estudiar y los disolventes de extracción, aspecto crucial para obtener el mayor aprovechamiento posible de estos subproductos.

El presente trabajo pretende evaluar las condiciones óptimas de extracción de fitoquímicos de subproductos oleícolas aplicando extracción asistida por ultrasonidos (UAE), estudiar cómo interactúan las diferentes variables instrumentales entre ellas y su efecto en la eficiencia de extracción en los compuestos de interés.

Los resultados mostraron que, para una misma relación de muestra-disolvente mismo tamaño y una misma temperatura límite (40 °C), los rendimientos de extracción dependen del tamaño de sonotrodo, ya que a mayor superficie del mismo mayor área de cavitación y por tanto mayor eficiencia de extracción. Asimismo, el rendimiento de extracción también depende de la energía aplicada por el equipo de ultrasonidos, encontrándose que a mayor

energía, mayor eficiencia de extracción. Sin embargo, teniendo en cuenta que los fitoquímicos del olivo son termolábiles y pueden empezar a degradarse a una temperatura superior a 40 °C, debe tenerse en cuenta que a mayores energías y tamaños de sonotrodo se requiere aplicar menor tiempo de extracción para no superar esta temperatura límite. En cuanto a la composición del disolvente en mezclas hidroetanólicas, ésta también afecta a la velocidad en la que la temperatura aumenta durante la extracción, siendo mayor a medida que se incrementa el contenido de etanol en la mezcla. Estos efectos observados para las diferentes variables del proceso son cruciales para obtener el mejor rendimiento de extracción con la menor degradación posible de los compuestos de interés.

Estos resultados ponen de manifiesto que, las variables a tener en cuenta para la optimización de una extracción asistida por ultrasonidos de fitoquímicos de subproductos del olivo serían la superficie del sonotrodo, la energía aplicada por el equipo y la composición del disolvente en mezclas hidroetanólicas, considerando como parámetro fijos la temperatura y el ratio muestra-disolvente. Estos primeros resultados suponen una aproximación para la optimización de la eficiencia de extracción de estos compuestos en estas matrices.

Papel de PTPRZ en la protección del neurodesarrollo y la modulación del consumo de alcohol en adolescentes

Milagros Galán Llarío¹, María Rodríguez Zapata¹, Teresa Fontán Baselga¹, Esther Gramage^{1,3}, Marta Vicente Rodríguez^{1,3}, José María Zapico², Beatriz de Pascual Teresa², Gonzalo Herradón^{1,3}

1 Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Madrid, Spain.

2 Departamento de Química y Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Madrid, Spain.

3 Instituto de Estudios de las Adicciones, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, , Madrid, Spain.

Nuestro estudio se centra en investigar el papel de la proteína pleiotrofina (PTN) y su receptor, la proteína tirosina fosfatasa β/ζ (RPTP β/ζ), en el trastorno por uso de alcohol. Desarrollamos una molécula denominada MY10, que actúa sobre RPTP β/ζ en el sistema nervioso central ⁽¹⁾. Estudios anteriores han demostrado que el compuesto MY10 reduce el consumo de alcohol y modula la neuroinflamación en modelos animales de rata y ratón.

En este trabajo, nuestro objetivo fue investigar cómo el eje PTN/RPTP β/ζ y sus vías de señalización regulan el consumo de alcohol, la neuroinflamación y el daño cerebral asociado. Utilizamos un enfoque genético utilizando un ratón transgénico que sobreexpresa PTN en el cerebro (Ptn-Tg) y la administración de MY10 para evaluar los efectos de la inhibición farmacológica de RPTP β/ζ .

Nuestros estudios previos han mostrado que tanto la PTN como MY10 reducen el efecto reforzador del etanol, y que MY10 disminuye el consumo de alcohol en diferentes paradigmas y especies. En investigaciones más recientes, nos enfocamos en los efectos del alcohol durante la adolescencia y observamos que MY10 protege contra el daño a la neurogénesis en el cerebro adolescente provocado por una alta dosis de alcohol ⁽²⁾. Además, MY10 reduce el consumo crónico de alcohol solo en ratones macho adolescentes⁽³⁾ modulando por otro lado las redes perineuronales hipocampales ⁽⁴⁾.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la inhibición de RPTP β/ζ , tanto por su inhibidor endógeno (PTN) como mediante una inhibición farmacológica, podría ser una estrategia interesante para abordar el trastorno por consumo de alcohol. Específicamente durante la adolescencia, nuestros hallazgos indican que MY10 podría reducir el consumo crónico de alcohol, aunque de manera dependiente del sexo, además de proteger los procesos de neurogénesis en el cerebro adolescente.

Referencias

1. Pastor M, Fernández-Calle R, Di Geronimo B, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, Gramage E, et al. Development of inhibitors of receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ (PTPRZ1) as candidates for CNS disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;144:318-29.

- Galán-Llario M, Rodríguez-Zapata M, Gramage E, Vicente-Rodríguez M, Fontán-Baselga T, Ovejero-Benito MC, et al. Receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ regulates loss of neurogenesis in the mouse hippocampus following adolescent acute ethanol exposure. *NeuroToxicology*. enero de 2023;94:98-107.
- Galán-Llario M, Rodríguez-Zapata M, Fontán-Baselga T, Gramage E, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, et al. Inhibition of RPTP β/ζ reduces chronic ethanol intake in adolescent mice and modulates ethanol effects on hippocampal neurogenesis and glial responses in a sex-dependent manner. *Neuropharmacology*. abril de 2023;227:109438.
- Galán-Llario M, Gramage E, García-Guerra A, Torregrosa AB, Gasparyan A, Navarro D, et al. Adolescent intermittent ethanol exposure decreases perineuronal nets in the hippocampus in a sex dependent manner: Modulation through pharmacological inhibition of RPTP β/ζ . *Neuropharmacology*. abril de 2024;247:109850.

Consumo de nutrientes y variantes moleculares en los genes implicados en el ciclo de la metilación como biomarcadores del riesgo de cáncer de mama en la cohorte EPIC-España

José María Gálvez Navas^{1,2,3,4}, Esther Molina Montes^{1,3,4}, Miguel Rodríguez Barranco^{1,2,3}, José María Huerta^{1,5}, Marcela Guevara^{1,6}, Pilar Amiano^{1,7}, Antonio Agudo^{1,8}, María Dolores Chirlaque^{1,9}, Esperanza de Santiago¹⁰, Clara Alcántara¹⁰, Elena López Isac⁴, María José Sánchez^{1,2,3}

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.

²Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, España.

³Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada, España.

⁴Universidad de Granada, Granada, España.

⁵Consejería de Salud-IBIM, Murcia, España.

⁶Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España.

⁷Consejería de Salud del Gobierno Vasco, San Sebastián, España.

⁸Instituto Catalán de Oncología (ICO), Barcelona, España.

⁹Universidad de Murcia, Murcia, España,

¹⁰Centro de Investigación Genómica y Oncológica (GENYO), Granada, España

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en las mujeres a nivel mundial. El proceso carcinogénico puede desencadenarse por una expresión incorrecta del DNA, la cual se regula a través de mecanismos epigenéticos. El principal de ellos es la metilación del DNA, para la cual convergen tres vías: el metabolismo del folato, el ciclo de la metionina y la transulfuración, dando lugar al ciclo de la metilación. Diversas enzimas implicadas cuentan con vitaminas del grupo B como cofactores (B2, B6 y B12). Además, debido a su capacidad para inhibir la actividad del folato, el alcohol es un componente de la dieta a tener en cuenta. De acuerdo con lo descrito anteriormente, la prevalencia de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en los genes implicados en el ciclo de la metilación y el consumo de los nutrientes que en este participan pueden influir en el desarrollo del cáncer y, concretamente, el de mama. El Estudio Europeo Prospectivo de Cáncer y Nutrición (EPIC) surge con objeto de responder cuáles son los factores nutricionales que afectan al cáncer, pudiendo emplearse para la prevención del mismo y en combinación con el tratamiento. El objetivo de esta investigación es conocer los aspectos nutricionales y moleculares del ciclo de la metilación en el cáncer de mama.

La selección de los SNPs estudiados se ha llevado a cabo mediante la consulta de GWAS Catalog y teniendo en cuenta tanto el desequilibrio de ligamiento como la frecuencia del alelo menor en la población de referencia (caucásicos ibéricos en España). De esta forma, el total de SNPs a estudiar ha sido de 28. La información nutricional se ha obtenido a través de los cuestionarios de historia dietética validados que se realizaron en EPIC, mientras que el genotipado se ha realizado a través del Infinium Global Screening Array BeadChip-24 en 279 casos de cáncer de mama en mujeres y 282 controles sanos de la cohorte EPIC-España. Los resultados del análisis bivariante muestran que el DNMT3B rs6141813 en el modelo recesivo ($p = 0,002$), el CHDH rs6801605 en el modelo recesivo ($p = 0,014$), DNMT1 rs2228611

en el modelo aditivo ($p = 0.02$) y PRMT1 rs10415880 en el modelo recesivo ($p = 0.024$) se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama; mientras que el consumo de los nutrientes no se ha relacionado con el enfermedad. Por otro lado, estudiando las variantes moleculares y nutricionales mediante la puntuación del riesgo, es decir, construyendo Genetic Risk Score (GRS) y Nutritional Risk Score, no se ha observado asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En línea con nuestros resultados encontramos el estudio realizado por Cao et al. (2021) en el que evaluaron la influencia de los SNPs implicados en el ciclo de la metilación y la adherencia a la Dieta Mediterránea (DM) en el riesgo de cáncer de mama. En este, el GRS no se asoció con el riesgo de la enfermedad ⁽¹⁾. En conclusión, los SNPs implicados en el ciclo de la metilación podrían influir en el riesgo de cáncer de mama, aunque se requieren futuros estudios.

Referencias

1. Cao S, Zhu Z, Zhou J, Li W, Dong Y, Qian Y, et al. Association of one-carbon metabolism-related gene polymorphisms with breast cancer risk are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean dietary pattern is low. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 187: 793-804. DOI: 10.1007/s10549-021-06108-8

Análisis de obesógenos en pelo y su papel en sobrepeso/obesidad infantil

Yolanda Gálvez Ontiveros^{1,2,3}, Ana Rivas^{1,2,3}, Alberto Zafra Gómez^{2,3,4}

¹Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada, España.

³Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix Verdú" (INYTEA), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España.

⁴Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada, Granada, España.

El gran aumento del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial representan un importante reto para la salud pública. Este aumento puede estar asociado a la exposición a contaminantes químicos obesogénicos como los bisfenoles presentes en los envases de los alimentos y determinados parabenos empleados como aditivos alimentarios (antimicrobianos). Estas sustancias pueden inducir una acumulación inadecuada de lípidos, con los consiguientes efectos adversos para la salud. Es crucial por tanto examinar sus efectos, sobre todo durante las primeras etapas del desarrollo, debido a la mayor susceptibilidad de los individuos. El presente estudio se centró en determinar la presencia de bisfenoles y parabenos en muestras de pelo de escolares y su relación con la incidencia de sobrepeso y/o obesidad infantil.

Se reclutaron un total de 270 escolares (124 casos y 179 controles), todos ellos de edades comprendidas entre los 6 y los 12 años, de los que se recogió información sociodemográfica y sobre el estilo de vida junto con muestras de pelo. Se empleó UHPLC-MS/MS para la determinación de 12 bisfenoles y 4 parabenos en las muestras. A continuación, se utilizaron modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre estos obesógenos y el sobrepeso/obesidad.

Al analizar los resultados de las muestras de pelo, el metilparabeno (MetPB) y el bisfenol A (BPA) aparecieron como los principales compuestos detectados. No obstante, no se observaron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la correlación entre bisfenoles, parabenos y sobrepeso u

Los estudios demuestran que los bisfenoles y los parabenos pueden alterar el sistema endocrino, afectando a la regulación hormonal y contribuyendo potencialmente a cambios metabólicos y problemas de peso. Sin embargo, su impacto exacto en el sobrepeso y la obesidad infantil sigue sin estar claro. Se necesita más investigación, incluidos estudios longitudinales que hagan un seguimiento de los niveles de exposición e investiguen las relaciones dosis-respuesta. La evaluación de los efectos combinados con otros factores ambientales podría proporcionar una comprensión más completa.

Los hallazgos de este estudio no han aportado resultados estadísticamente significativos sobre el impacto de los bisfenoles y los parabenos en el sobrepeso/obesidad infantil. En general, aunque sigue preocupando la presencia de bisfenoles y parabenos en el entorno infantil, se necesitan estudios más amplios para establecer una relación clara y definitiva entre estas sustancias químicas y el sobrepeso/obesidad infantil.

Associations between *Culex perexiguus* microbiota and WNV infection during the 2020 outbreak in southern Spain

Marta Garrigós^{1,2}, Mario Garrido¹, María José Ruiz López^{2,3}, María José García López⁴, Jesús Veiga^{1,2}, Sergio Magallanes^{2,3}, Ramón C. Soriguer^{2,3}, Isabel Moreno Indias^{4,5}, Jordi Figuerola^{2,3}, Josué Martínez de la Puente^{2,3}

¹Departamento de Parasitología, Universidad de Granada, Granada, España.

²Departamento de Biología de la Conservación y Cambio Global, Estación Biológica de Doñana (CSIC), Sevilla, España.

³CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, España, Departamento de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España, CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Madrid, España

West Nile virus (WNV) is a flavivirus naturally transmitted by mosquito vectors to birds, occasionally infecting humans causing epidemiologically relevant outbreaks, especially in Europe and USA⁽¹⁾. In Spain the largest known outbreak was recorded in 2020, resulting in 77 people infected and 7 fatalities, most of them in southern Spain⁽²⁾. *Culex perexiguus* was identified as the primary vector of WNV maintaining WNV enzootic circulation in natural and agricultural areas, while *Culex pipiens* potentially aided in the WNV transmission to humans in urban areas⁽³⁾. Here, we investigate the microbiota composition of wild *Cx. perexiguus* and its relationship with WNV infection, using mosquitoes collected in a natural area of southern Spain during the 2020 WNV outbreak. The microbiota of *Cx. perexiguus* was dominated by the genera *Burkholderia*, *Erwinia* and *Pantoea*. The genus *Wolbachia*, which use to dominate the microbiota of *Cx. pipiens* and negatively interact with WNV, had an extremely low prevalence and relative abundance in *Cx. perexiguus*. The microbiota diversity and composition of *Cx. perexiguus* were not significantly related to the WNV infection status. Altogether, these results suggest that the near absence of *Wolbachia* might be related to the high WNV infection rates of *Cx. perexiguus* from southern Spain compared to *Cx. pipiens*. Furthermore, this could partly explain the lack of differences found in *Cx. perexiguus* microbiota between WNV-infected and WNV-uninfected pools.

Referencias

1. Klingelhöfer D, Braun M, Kramer IM, et al. A virus becomes a global concern: research activities on West-Nile virus. *Emerg microbes & infect.* 2023;12:2256424. DOI: 10.1080/22221751.2023.2256424
2. García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, Fernández-Martínez B, Sierra Moros MJ, et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. *Euro Surveill.* 2021;26: 2002010. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2002010
3. Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruiz-López MJ, et al. A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. *Emerg microbes & infect.* 2022;11:2570-2578. DOI: 10.1080/22221751.2022.2134055

Establecimiento de índices de afinamiento basados en criterios objetivos para la evaluación de agentes afinantes

Julia Gómez Pérez¹, Berta Baca Bocanegra², M^a Lourdes González Miret¹, José Miguel Hernández Hierro¹, Julio Nogales Bueno¹

¹Laboratorio de Color y Calidad de Alimentos. Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España.

²Análisis Aplicado. Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España.

La industria enológica es un sector muy importante a nivel mundial en el ámbito económico y social⁽¹⁾. En la elaboración de vinos existen muchos factores a tener en cuenta a la hora de conseguir una producción de calidad y rentable, haciendo que sea un proceso de fabricación complejo.

El vino tinto es el resultado de la fermentación alcohólica del mosto de las uvas tintas con una etapa de maceración con los hollejos, para de esta forma, extraer los compuestos fenólicos deseados, ya que estos se encuentran, principalmente, en las partes solidas del grano de uva^(2,3). Una de las etapas fundamentales en el proceso de elaboración de vinos de calidad es el afinamiento o afinado, encaminada a la eliminación de componentes no deseados o reducción de algunos que pueden afectar negativamente a la calidad de dicho producto⁽⁴⁾.

Debido a la gran diversidad de agentes afinantes que existen en el mercado, es de especial interés plantear un índice que ayude a predecir el comportamiento de un afinante desconocido a partir de los resultados obtenidos en el afinado de un vino utilizado como modelo con agentes afinantes conocidos.

En este trabajo se ha estudiado el comportamiento de diferentes agentes afinantes (bentonita, gelatina bovina, proteína de patata y proteína de guisante) en diferentes familias de compuesto fenólicos, así como en el contenido total de dichos compuestos.

Analizando los valores obtenidos de reducción de compuestos fenólicos, se llega a la conclusión de que los flavanoles son los compuestos que sufren una mayor reducción en el proceso de afinado del vino estudiado. Para tener un valor objetivo del comportamiento general, se ha propuesto un índice de afinamiento, basado en los porcentajes de reducción de flavanoles, fenoles totales, flavonoles y antocianos. Con este índice, dado un agente de efecto desconocido, es posible predecir su capacidad al ser clasificado por su semejanza a los afinantes estudiados.

Referencias

1. Molina-Alcaide E, Moumen A, Martín-García AI. By-products from viticulture and the wine industry: potential as sources of nutrients for ruminants. *Journal of the Science of Food and Agriculture J Sci Food Agric* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jan 19]; 88:597–604. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.3123>
2. Ribéreau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, Dubourdieu D. *Handbook of Enology. The chemistry of wine stabilization and treatments*. John Wiley and Sons Ltd.; 2000.
3. Hidalgo Togores J. *Tratado de Enología*. Tomo I. 2a Edición. Mundi-Prensa; 2010.
4. Bautista Ortín AB, Fernández Lorenzo S, Jiménez Martínez MD, Gómez Plaza E. Posibilidades tecnológicas de los orujos de uva como agentes de afinamiento de los vinos. *Primeros ensayos*. *Investig Cienc*. 2015;46–60.

Caracterización in vitro de la capacidad antitumoral de compuestos organosulfurados

Paula González Castellano¹, María Jesús Rodríguez Sojo¹, Alba Rodríguez Nogales¹, Julio Gálvez Peralta¹

¹Departamento de Farmacología, Centro de investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España.

La creciente prevalencia del cáncer colorrectal, ausencia de fármacos con gran eficacia y el gran número de efectos

adversos asociados ha impulsado la investigación de nuevos tratamientos anticancerígenos basados en compuestos dietéticos⁽¹⁾. En este contexto, el tiosulfonato de propil-propano (PTSO), un compuesto presente en la cebolla, destaca como un candidato prometedor⁽²⁾. Este estudio se centra en investigar cómo el PTSO puede inhibir el crecimiento de células cancerosas colorrectales, con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra esta patología. Para ello, se evaluó el efecto de su administración (50 y 75 μM) en dos líneas celulares epiteliales humanas, una tumoral (HCT116) y otra no tumoral (NMC356). Se emplearon diversos ensayos para evaluar la citotoxicidad, proliferación celular, apoptosis y rutas implicadas en el proceso tumoral. Los resultados revelaron que el PTSO mostró un efecto antiproliferativo en las células tumorales, evidenciado por una disminución de la expresión proteica de STAT3/PI3K (Figura 1). Además, se observó un aumento en la expresión de enzimas proapoptóticas y antioxidantes. Por último, estos resultados fueron confirmados mediante estudios de apoptosis temprana por citometría de flujo (Figura 2). Nuestros resultados ponen de manifiesto que el PTSO podría convertirse en un potencial tratamiento coadyuvante en el cáncer de colon.

PTSO inhibe el proceso tumoral

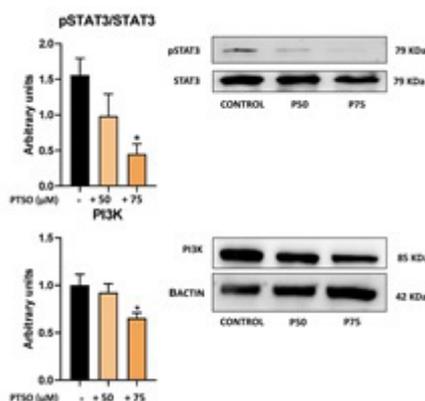


Figura 1. Efecto del PTSO en vías de señalización STAT3 y PI3K/AKT/mTOR sobre células HCT-116.

PTSO ejerce efecto pro-apoptótico

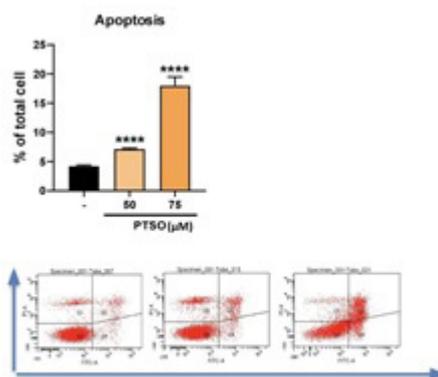


Figura 2. Impacto del tratamiento de dosis graduales de PTSO sobre marcadores de apoptosis temprana en células tumorales HCT-116.

Referencias

1. Mohamed, S. I. A., Jantan, I., & Haque, M. A. (2017). Naturally occurring immunomodulators with antitumor activity: An insight on their mechanisms of action. *International Immunopharmacology*, 50, 291-304. DOI:10.1016/j.intimp.2019.07.010
2. Guillamón, E., Mut-Salud, N., Rodríguez-Sojo, M. J., Ruiz-Malagón, A. J., Cuberos-Escobar, A., Martínez-Férez, A., Rodríguez-Nogales, A., Gálvez, J., & Baños, A. (2023). In vitro antitumor and anti-inflammatory activities of Allium-derived compounds propyl propane thiosulfonate (PTSO) and propyl propane thiosulfinate (PTS). *Nutrients*, 15(6), 1363. DOI:10.3390/nu15061363.

***Lactobacillus fermentum* CECT5716 incrementa la respuesta antihipertensiva de la hidroclorotiazida en ratas espontáneamente hipertensas**

Cristina González Correa¹, Javier Moleón Moya¹, Sofía Miñano Meneres¹, Marta Toral Jiménez¹, Miguel Romero Pérez¹, Manuel Gómez Guzmán¹, Juan Manuel Duarte Pérez¹

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España.

La hipertensión es el principal factor de riesgo cardiovascular y entre el 10 y el 30% de los pacientes hipertensos presentan hipertensión resistente ⁽¹⁾. Recientemente, se ha demostrado una relación de la disbiosis intestinal en la patogénesis de la hipertensión tanto en pacientes hipertensos como en modelos animales de hipertensión. Se conoce que la administración oral de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) reduce la presión arterial y mejora la disfunción endotelial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) por aumentar las bacterias productoras de butirato, mejorar la integridad intestinal y la permeabilidad, y restaurar el balance de células Th17/Tregs en nódulos linfáticos mesentéricos ⁽²⁾. La endotoxemia derivada de un aumento en la permeabilidad intestinal por una mayor descarga simpática sobre el intestino, parece estar implicada en el desarrollo de la hipertensión. Se ha estudiado como los efectos sobre la hipertensión de los IECA y ARAII pueden depender parcialmente de la microbiota ^(3,4). Ya que estos fármacos de primera línea redujeron el tono simpático, mejoraron la integridad intestinal y la disbiosis. Sin embargo, se desconoce si los diuréticos, como la hidroclorotiazida (HCTZ), mejoraran la integridad intestinal y la endotoxemia. Nuestra hipótesis es que el LC40 podría mejorar la integridad intestinal y aumentar los efectos antihipertensivos de la HCTZ por los efectos beneficiosos descritos anteriormente.

Para comprobar la hipótesis se usaron ratas SHR macho de 20 semanas de edad que fueron divididas aleatoriamente en 6 grupos (n=8): a) grupo no tratado (SHR), b) SHR tratado con LC40 109 CFU día⁻¹ (SHR-LC40), c) SHR tratado con HCTZ 10 mg kg⁻¹ día⁻¹ (SHR-HCTZ10), d) SHR tratado con HCTZ 10 mg kg⁻¹ día⁻¹ y LC40 109 CFU día⁻¹ (HCTZ10 + LC40), e) SHR tratado con HCTZ 50 mg kg⁻¹ día⁻¹ (SHR-HCTZ50) y f) SHR tratado con HCTZ 50 mg kg⁻¹ día⁻¹ y LC40 109 CFU día⁻¹ (HCTZ50 + LC40). Tanto el LC40 como la HCTZ fueron administrados vía oral mediante sonda gástrica durante cinco semanas.

El tratamiento con LC40 redujo la presión arterial sistólica, tal como se había descrito previamente. El tratamiento con HCTZ redujo la presión arterial y la disfunción endotelial de una forma dosis-dependiente. Sin embargo, el tratamiento con HCTZ no fue capaz de reducir el tono simpático. La co-administración de HCTZ con el probiótico fue capaz de reducir en mayor medida la presión arterial y mejorar la disfunción endotelial en comparación con el tratamiento de HCTZ a ambas dosis, debido a una mejora del tono simpático y la integridad intestinal.

En conclusión, se demuestra que el probiótico LC40 incrementa el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida, al menos en parte, por una mejora en la disfunción endotelial y el tono simpático.

Referencias

1. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. Vol. 36, Canadian Journal of Cardiology. 2020.
2. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Romero M, et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. Mol Nutr Food Res. 2020;64(6).
3. Yang T, Mei X, Tackie-Yarboi E, Akere MT, Kyoung J, Mell B, et al. Identification of a Gut Commensal That Compromises the Blood Pressure-Lowering Effect of Ester Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Hypertension. 2022;79(8).
4. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Muñoz R, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. Br J Pharmacol. 2020;177(9).

Asociación entre la exposición alimentaria a parabenos y la obesidad y/o sobrepeso en población infantil

Patricia González Palacios^{1,2}, Alberto Zafra Gómez^{2,3,4}, Ana Rivas^{1,2,4}

¹Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix Verdú" (INYTA), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España.

³Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada, España.

⁴Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada, España.

Los parabenos son ampliamente utilizados como conservantes (antimicrobianos) en industria cosmética, alimentaria y farmacéutica. Entre ellos los de mayor aplicación son el metilparabeno (MetPB), etilparabeno (EthPB), propilparabeno (PropPB) y butilparabeno (ButPB). No obstante, los únicos permitidos en los productos alimentarios son el MetPB y el EthPB. La evidencia científica muestra una tendencia hacia la asociación positiva entre la exposición a los parabenos a través de la dieta y el sobrepeso y/u obesidad. Si embargo, no hay suficientes estudios que analicen esta relación para poder confirmar esta hipótesis⁽¹⁾. El objetivo de este trabajo es estudiar la influencia de la exposición dietética a los parabenos y el efecto sobre el índice de masa corporal (IMC) en una población infantil.

Se analizó cualitativa y cuantitativamente la presencia de parabenos en 98 alimentos (previo estudio), previamente seleccionados como los más consumidos por la población estudio mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ) y se estimó la exposición a estos. Mediante regresión logística se evaluó la influencia de los diferentes parabenos frente al sobrepeso u obesidad.

Este estudio mostró asociación positiva con el incremento del IMC en el sexo masculino y la exposición de MetPB ($p = 0,013$), ButPB ($p = 0,035$) y los parabenos totales ($p = 0,013$) y para el sexo femenino con el PropPB ($p = 0,033$) presente en las muestras de carne y huevos. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento este es el primer trabajo que estudia en población escolar la posible asociación entre la exposición a parabenos y el incremento del IMC.

Los resultados sugieren una correlación estadísticamente significativa entre la ingesta dietética de MetPB, ButPB, PropPB presentes en la carne y los huevos.

Referencias

1. Celia Monteagudo, Virginia Robles-Aguilera, Inmaculada Salcedo-Bellido, Yolanda Gálvez-Ontiveros, Cristina Samaniego-Sánchez, Margarita Aguilera, Alberto Zafra-Gómez, María Alba Martínez Burgos, Ana Rivas. Dietary exposure to parabens and body mass index in an adolescent Spanish population. *Environ. Res.* 2021;201:111548. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111548

Protocolo del diseño y validación de un modelo predictivo para la gestión de la adherencia terapéutica en atención primaria

Adriana González Salgado¹, Shalom Isaac Benrimoj¹, Fernando Martínez Martínez¹, Victoria García Cárdenas¹

¹Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (CTS-131), Granada, España.

La falta de adherencia terapéutica constituye uno de los retos más complejos en el ámbito de atención primaria, especialmente en tratamientos crónicos. Resulta prioritario establecer la importancia relativa de los determinantes sociales o estructurales que afectan la adherencia a largo plazo, abordándolos con estrategias adecuadas. De igual

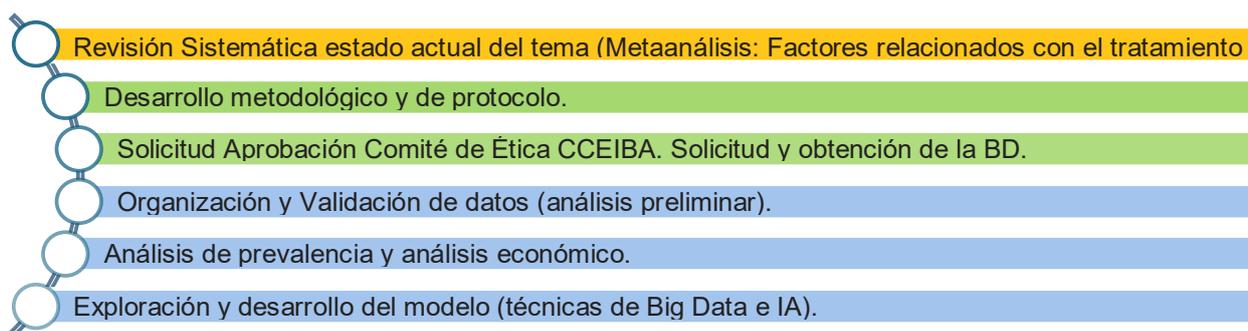
forma, es importante abordar todas las dimensiones del problema y generar un modelo basado en la evidencia, para la toma de decisiones en ámbitos clínicos, contribuyendo así a la sostenibilidad del sistema sanitario mediante la optimización de recursos.

Los objetivos de este proyecto son: 1) Determinar la prevalencia de no adherencia a tratamientos crónicos en pacientes adultos en Andalucía, en términos de no iniciación, incorrecta implantación y discontinuación de los tratamientos. 2) Determinar el impacto económico de la no adherencia terapéutica en términos de costes para el sistema sanitario. 3) Identificar los determinantes de la no adherencia a tratamientos crónicos en pacientes adultos y su importancia relativa. 4) Diseñar y validar un modelo predictivo basado en machine learning para la identificación de pacientes adultos en riesgo de no adherencia a tratamientos crónicos en el ámbito del sistema andaluz de salud. El diseño y la validación de este modelo se llevarán a cabo usando dos conjuntos de datos (datasets) diferentes tomados de la misma base de datos (BPS).

Diseño: Estudio observacional longitudinal retrospectivo.,Ámbito: Sistema Andaluz de Salud.,Población: Pacientes adultos (≥ 18 años) con al menos un medicamento para tratar una enfermedad crónica.,Fuente de Datos: Base Poblacional de Salud de Andalucía (BPS).

Resultados e impacto esperados: Se esperan los siguientes resultados: (1) caracterización del problema de la falta de adherencia en todas sus dimensiones (no inicio, incorrecta implantación y discontinuación) en términos de prevalencia y de costes. (2) identificación de los determinantes de la falta de adherencia en todas dimensiones y su importancia relativa en la aparición de la falta de adherencia. Los resultados derivados se podrán utilizar para crear perfiles poblacionales y priorizar grupos poblacionales susceptibles de recibir intervenciones para el manejo de la adherencia. El modelo predictivo permitirá identificar aquellos pacientes en riesgo de no adherencia a tratamientos crónicos y podría ser implantado en programas de gestión para su uso por profesionales en diversos ámbitos de atención en salud.

Figura 1. Plan de actividades y progreso.



Potential action against oxidative stress of a powerful antioxidant plant extract used in traditional Andalusian medicine

Manuel González Vázquez¹, María Bernal Fernández¹, Ana Quílez Guerrero¹, Rocío de la Puerta Vázquez¹

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Currently, wound management, in which oxidative stress plays an important role, is a critical part of clinical care, with several bioactive drugs in use, but with limitations and potential side effects, prompting the search for new therapeutic alternatives. In this sense, ethnopharmacological studies on traditional wound healing practices are a valuable source for research⁽¹⁾. The aim of the present study was to investigate the antioxidant capacity and phytochemical composition of a Cistaceae species (HJ) leaf decoction widely used in traditional medicine in some rural areas of Andalusia for the treatment of skin lesions such as wounds, ulcers and burns. After collection (June 2023) and shade-drying, the plant material was boiled for 5 minutes in distilled water, filter and freeze-dried to obtain the freeze-dried aqueous extract (AEHJ). A preliminary qualitative phytochemical screening was performed to test the main phytochemicals groups present in the extract. For the quantitative phytochemical determination, total phenol content (TPC; as gallic acid equivalents or GAE), total flavonoids content (TFC, as rutin equivalents or RE), and total polysaccharides (TPsC; as glucose equivalents or GE) were determined by the Folin-Ciocalteu, Lamaison-Carnat and phenol-sulphuric methods respectively. In addition, *in vitro* free radical scavenging activity was evaluated by DPPH, ABTS, nitric oxide (NO) and hydrogen peroxide (H₂O₂) scavenging assays^(2,3). All results were shown as mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments carried out in triplicates. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 9.3.1 (350).

The extraction yielded $26 \pm 0,71$ % (w/w % of dry weight). The extract (AEHJ) was mainly composed by phenols (flavonoids, condensed and hydrolysable tannins) and carbohydrates, with a TPC, TFC and TPsC of $421 \pm 30,9$ mg GAE/g, $118 \pm 29,1$ mg RE/g and $43.2 \pm 6,9$ mg GE/g respectively. This composition agrees with the high free radical scavenging activity showed in the DPPH and ABTS free radical scavenging assays, for which an EC₅₀ of $9,72 \pm 0,45$ μ g/ml ($p < 0,05$ vs trolox) and $5,26 \pm 0,16$ μ g/ml, similar to the trolox standard, were obtained. This trend was also observed in the NO and H₂O₂ free radical scavenging assays, for which an EC₅₀ of $9,74 \pm 0,3$ μ g/ml ($p < 0,05$ vs gallic acid) and $10,87 \pm 0,77$ μ g/ml, similar to the ascorbic acid standard, were obtained. These results suggest that the traditional use in different rural areas of Andalusia of this leaf decoction is related to its high phenolic content and its significant free radical scavenging activity. Based on these promising results, it would be advisable to carry out further research with the AEHJ on specific skin cell cultures with the aim of possibly developing a phytotherapeutic product for the management of skin lesions.

Funding

This work was supported by the PIF contract USE-23098-Y conceded to Manuel González Vázquez, by the VI Research and Transfer Plan of the University of Seville II.2A (VIPIT-US).

References

1. Wang X, Zhang Y, Song A, Wang H, Wu Y, Chang W, Tian B, Xu J, Dai H, Ma Q, Wang C, Zhou X. A Printable Hydrogel Loaded with Medicinal Plant Extract for Promoting Wound Healing. *Adv Healthc Mater.* 2024;13(8):e2303017. DOI: 10.1002/adhm.202303017
2. Parij N, Nève J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs interact with horseradish peroxidase in an *in vitro* assay system for hydrogen peroxide scavenging. *Eur J Pharmacol.* 1996;12;311(2-3):259-64. DOI: 10.1016/0014-2999(96)00427-x.
3. Tu PT, Tawata S. Anti-Oxidant, Anti-Aging, and Anti-Melanogenic Properties of the Essential Oils from Two Varieties of *Alpinia zerumbet*. *Molecules.* 2015;14;20(9):16723-40. DOI: 10.3390/molecules200916723.

Melatonin activates human skeletal muscle calcium-dependent thermogenesis in vitro: role of melatonin receptor 2

Rocío Haro López¹, Diego Salagre¹, Juan Sanjuan Hidalgo², Pedro Pablo Medina², Ahmad Agil¹

¹Department of Pharmacology, BioHealth Institute (ibs.GRANADA), and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, Biomedical Research Center (CIBM), School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

²Department of Biochemistry and Molecular Biology I, School of Sciences, University of Granada, and GENYO, Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, PTS Granada, Granada, Spain.

Melatonin, apart from being a circadian regulator, regulates metabolism through specific nuclear (ROR α) and plasma membrane receptors (MT1 and MT2) exhibiting different pathway activation⁽¹⁾. Obesity and its complications have become a global health problem and melatonin is gaining importance because of its regulatory function in lipid and glucose metabolism. Previous works showed that melatonin improves obesity by inducing non-shivering thermogenesis in adipose and skeletal muscle (SKM) tissues in rodents^(2,3), but the clinical effects of melatonin on human weight loss are very scattered and inconclusive, possibly because of the large number of allelic variants of the MT2 gene⁽⁴⁾. As SKM is one of the largest organs, we aim to study the role of MT2 in human SKM thermogenesis as an initiator of the melatonin-activated thermogenic pathway in weight loss.

A protein-protein interaction (PPI) network and functional enrichment analysis were performed using String to predict the role of MT2 (MTNR1B gene) in obesity. Primary human SKM cells (hSKMC) were seeded at 1*10⁴ cells/cm² and cultured in DMEM supplemented with L-glutamine (2 mM), 10 % fetal bovine serum (FBS), and 1 % penicillin/streptomycin in an incubator at 37 °C with a humidified atmosphere containing 21 % O₂ and 5 % CO₂ 3 days before transfection. Transfection with an siRNA mix against the MTNR1B gene was performed using Lipofectamine 2000 and opti-MEM following manufacturer protocol. During transfection, hSKMC were cultured in DMEM supplemented only with 10% FBS. After 3 days transfections, hSKMC were treated with 1mM melatonin for 48 hours and then, MTNR1B Knockdown and calcium-dependent thermogenesis activation by SERCA-SLN uncoupling were evaluated by q-PCR and/or Western-Blot. PPI analysis showed that MTNR1B, but not MTNR1A (MT1) or RORA (ROR α), is related to metabolism regulation and had a strong relationship with obesity and diabetes, being so close to other thermogenic genes such as UCP1, PGC1 α , and PPARG. MTNR1B knockdown was confirmed by a reduction in MT2 expression of more than 70%. Furthermore, MT2 was found to be the melatonin receptor involved in human skeletal muscle calcium-dependent thermogenesis, being essential for the signal transduction induced by melatonin treatment to increase the SERCA-SLN uncoupling. In conclusion, melatonin effects in human SKM thermogenesis are induced by MT2 activation, which could help in the design of more effective melatonergic drugs against diabetes and predict their effects on patients depending on their allelic variant of the MTNR1B gene.

This study was supported by grant PID2021-125900OB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and, by ERDF “A way of making Europe”.

Referencias

1. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(3):97-108. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.01.002
2. Navarro-Alarcón M, Ruiz-Ojeda FJ, Blanca-Herrera RM, A-Serrano MM, Acuña-Castroviejo D, Fernández-Vázquez G, Agil A. Melatonin and metabolic regulation: a review. *Food Funct.* 2014;5(11):2806-32. DOI: 10.1039/c4fo00317a
3. Salagre D, Navarro-Alarcón M, Villalón-Mir M, Alcázar-Navarrete B, Gómez-Moreno G, Tamimi F, Agil A. Chronic melatonin treatment improves obesity by inducing uncoupling of skeletal muscle SERCA-SLN mediated by CaMKII/AMPK/PGC1 α pathway and mitochondrial biogenesis in female and male Zucker diabetic fatty rats. *Biomed Pharmacother.* 2024;172:116314. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116314
4. Prokopenko I, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* 2009;41(1):77-81. DOI: 10.1038/ng.290

Evaluation of selective anticancer activity of plants from the *Asteraceae* family

Víctor Jiménez González¹, Guillermo Benitez², Julio Enrique Pastor³, Miguel López Lázaro¹, José Manuel Calderón Montaña¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Seville.

²Department of Botany, Faculty of Pharmacy, University of Granada.

³Department of Vegetal Biology and Ecology, Faculty of Biology, University of Seville.

Lung cancer is the sixth most common cause of death worldwide, killing millions of people every year. The search for more selective anticancer drugs is essential to improve the low survival rates of cancer patients. Since natural product research is a valuable approach to the discovery of new drugs, and the Iberian flora is a rich source of unexplored plants, we are carrying out a random screening of plant species collected in Andalusia (southern Spain). In this work, we evaluated the selective anticancer activity of 34 extracts from 27 plant species from the *Asteraceae* family. The plant species studied were: *Andryala integrifolia* L., *Arctotheca calendula* (L.) Levyns, *Artemisia barrelieri* Besser, *Artemisia campestris* L. subsp. *glutinosa* (DC.) Batt., *Bellis perennis* L., *Centaurea melitensis* L., *Centaurea sphaerocephala* L., *Centaurea triumfettii* subsp. *lingulata* (Lag.) Vicioso, *Chamaemelum fuscum* (Brot.) Vasc., *Chondrilla juncea* L., *Cichorium intybus* L., *Cuprina vulgaris* Cass., *Ditrichia viscosa* (L.) Greuter, *Euryops chrysanthemoides* (DC.) B.Nord., *Galactites tomentosa* Moench, *Hypochaeris radicata* L., *Klasea abulensis* (Pau) J. Holub, *Kleinia neriifolia* Haw., *Mantisalca salmantica* (L.) Briq. & Cavill., *Pallenis marítima* (L.) Greuter, *Pallenis spinosa* (L.) Cass., *Phonus arborescens* (L.) G. López, *Pulicaria odora* (L.) Rchb., *Scolymus hispanicus* L., *Senecio jacobea* L., *Urospermum picroides* (L.) Scop. ex F.W.Schmidt, and *Xanthium strumarium* L. subsp. *cavanillesii*. The extracts were prepared using a 1:1:1 mixture of ethanol / ethyl acetate / water and ultrasound for one hour. Dry extracts were obtained after removal of all solvents. To evaluate the selective anticancer activity of the extracts, we used human lung cancer cells (A549) and non-malignant human keratinocytes (HaCaT). Cell viability was assessed with the resazurin assay. Extracts of *Urospermum picroides* (L.) Scop. ex F. W. Schmidt and *Klasea abulensis* (Pau) J. Holub showed marked cytotoxicity (IC50 values = 1.5 ± 0.5 and 1.0 ± 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively) and selectivity (selectivity index = 92.4 and 103.3 respectively) against the lung cancer cells. Both extracts were more selective against the cancer cells than the standard anticancer drug, gemcitabine. These results suggest that several plants of the *Asteraceae* family are promising sources for the isolation and development of new anticancer compounds.

Efecto de la deficiencia intestinal de fosfatasa alcalina no específica de tejido en el desarrollo de esteatosis hepática

Ángela Jiménez Ortas¹, Mireia Tena Garitaoinandía¹, Alba Seguí Pérez¹, Diego Ceacero Heras¹, Juan José Enguix Huete², Guillermo Ruiz Henares², Fermín Sánchez de Medina López Huertas², Olga Martínez Augustin¹

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, ibs. GRANADA, CIBERehd, Granada, España

²Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, España

La fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP) es una enzima codificada por el gen ALPL y principalmente conocida por su papel en la mineralización ósea y dental. Sin embargo, el hecho de que se exprese en diversos tipos celulares indica que puede tener otras funciones⁽¹⁾. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la haplodeficiencia de TNAP induce esteatosis hepática en ratones alimentados con dieta rica en grasa similar a la que produce una dieta deficiente en colina y metionina⁽²⁾. El objetivo de este estudio es esclarecer el papel de la TNAP presente en el epitelio intestinal en el desarrollo de esteatosis hepática.

En este experimento se emplearon ratones de la cepa C57BL/6J de dos genotipos distintos: wild type (WT) y portadores de una delección condicional del gen ALPL en las células del epitelio intestinal (ALPLIEC^{-/-}). Fueron divididos en cuatro

grupos y alimentados durante 94 días con dieta control (CD) o rica en grasa (HFD), en los que se monitorizó el peso y consumo de comida y agua. Tras el sacrificio, se analizó la expresión de genes relacionados con el metabolismo de glucosa y lípidos, así como de marcadores proinflamatorios. Además, se realizó una tinción de hematoxilina-eosina en cortes de hígado y se midió el glucógeno hepático espectrofotométricamente.

Los niveles de glucosa durante la monitorización in vivo fueron mayores en los ratones alimentados con HFD, pero sin diferencias entre genotipos. Los ratones ALPLIEC^{-/-} mostraron una mayor cantidad de glucógeno a nivel hepático, mientras que en los análisis histológicos se observaron microdepósitos de grasa en los mismos. Los resultados preliminares indican que la TNAP intestinal desempeña un importante papel en la respuesta a la dieta grasa al existir alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico. No obstante, son necesarios más experimentos para esclarecer los mecanismos implicados.

Referencias

1. Martínez-Heredia L, Muñoz-Torres M, Sanabria-de la Torre R, Jiménez-Ortas Á, Andújar-Vera F, González-Cejudo T, et al. Systemic effects of hypophosphatasia characterization of two novel variants in the ALPL gene. *Front Endocrinol.* 2023;14:1320516.
2. Gámez-Belmonte R, Tena-Garitaonaindia M, Hernández-Chirlaque C, Córdova S, Ceacero-Heras D, de Medina FS, et al. Deficiency in Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase Leads to Steatohepatitis in Mice Fed a High Fat Diet Similar to That Produced by a Methionine and Choline Deficient Diet. *Int J Mol Sci.* 23 de diciembre de 2020;22(1):51.

Factores asociados a los niveles internos de polibromodifenil éteres en adultos de la cohorte GraMo

Eduardo Linares Ruiz¹, Celia Pérez Díaz^{1,2}, Francisco M. Pérez Carrascosa¹, Javier Galindo Angel¹, Laura García Molina¹, Sara González³, Juan José Ramos³, Piedad Martín Olmedo^{2,4}, Inmaculada Salcedo Bellido^{1,2,5*}, Juan P. Arrebola Moreno^{1,2,5*}

¹Universidad de Granada, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA, Granada, España.

³Centro Nacional de Sanidad Ambiental (CNSA), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

⁴Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, España.

⁵ Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

*Misma contribución como último autor

La población se encuentra expuesta a bajas pero frecuentes dosis de contaminantes químicos, siendo la dieta la principal fuente de exposición en un gran número de ellos. La exposición prolongada a dichas sustancias cobra elevado interés tras las sospechas de su contribución al desarrollo de enfermedades de alta prevalencia como las enfermedades cardiometabólicas y el cáncer⁽¹⁾. Un grupo de especial interés son los polibromodifenil éteres (PBDEs), contaminantes de elevada persistencia, ubicuidad y de carácter lipofílico. Utilizados como retardantes de llama en textiles, plásticos o materiales electrónicos⁽²⁾. El presente trabajo tiene por objetivo investigar los factores potencialmente asociados con los niveles de PBDEs en tejido adiposo de participantes de la cohorte GraMo.

La población de estudio es una subcohorte (n=115) de la cohorte GraMo (n=409), reclutada en los años 2003-4 en dos hospitales de la provincia de Granada. La exposición histórica a PBDEs se evaluó mediante análisis cromatografía de gases de alta resolución acoplado a espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS), utilizando un sistema de trampa de iones Saturn 2000 (Varian, Walnut Creek, CA), en muestras de tejido adiposo. La información sobre posibles determinantes de la exposición se recogió mediante cuestionarios validados. Los determinantes se seleccionaron mediante técnicas stepwise aplicadas en modelos de regresión lineal multivariante.

Los factores asociados positivamente con los niveles de PBDE100 fueron la exposición a pesticidas ($\beta=0.49$, $p=0.031$),

consumo de pescado azul ($\beta=0.40$, $p=0.092$) y de mantequilla/margarina (>2 veces/semana) ($\beta=-0.69$, $p=0.003$), este último negativamente. Niveles elevados de PBDE47 estuvieron relacionados con el sexo varón ($\beta=0.60$, $p=0.005$), consumo de pescado azul ($\beta=0.43$, $p=0.034$) y legumbres (>2 veces/semana) ($\beta=0.48$, $p=0.012$), exposición a pintura ($\beta=0.61$, $p=0.013$), ocupación paterna como peón de la construcción ($\beta=0.63$, $p=0.044$), mientras que el consumo de queso semicurado/curado ($\beta=-0.64$, $p=0.005$) y el número de meses como trabajador en el sector de la construcción ($\beta=0.63$, $p=0.11$), se relacionaron con las concentraciones inferiores. Finalmente, los niveles de PBDE99 se encontraron positivamente asociados con ser fumador ($\beta=0.61$, $p=0.004$), una exposición elevada a pintura ($\beta=0.77$, $p<0.001$) y consumo de pescado azul ($\beta=0.31$, $p=0.085$) y de forma negativa con el consumo de queso semicurado/curado ($\beta=-0.38$, $p=0.713$).

Los resultados obtenidos parecen estar en línea con estudios previos para contaminantes orgánicos persistentes como es el caso del pescado azul, producto graso donde se puede producir una bioacumulación en tejido adiposo. Los resultados son consistentes con las fuentes de exposición conocidas, aunque otras podrían ser específicas de nuestra población.

Nuestros resultados subrayan la relevancia de la exposición diferencial de la población general a contaminantes persistentes ubicuos, siendo necesario el estudio en profundidad de los determinantes asociados a la misma como un primer paso en la evaluación de los riesgos asociados a la exposición.

Referencias

1. Thompson LA, Darwish WS. Environmental Chemical Contaminants in Food: Review of a Global Problem. *J Toxicol.* 2019;2019:2345283.
2. Rahman F, Langford KH, Scrimshaw MD, Lester JN. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Sci Total Environ.* 25 de julio de 2001;275(1):1-17.

Péptidos de semilla de uva en la estabilización de pigmentos antocianícos. Aproximación por técnicas computacionales

María Fernanda López Molina¹, Francisco J. Rodríguez Pulido¹, Francisco J. Heredia Mira¹

¹Laboratorio de Color y Calidad de Alimentos — Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

El color de las antocianinas se debe a la presencia del catión flavilio, el cual es sensible a factores como la luz, el pH y la temperatura, entre otros⁽¹⁾. Por otro lado, la industria vitivinícola genera grandes cantidades de residuos sólidos⁽²⁾, ricos en compuestos como fibra, polisacáridos o proteínas que pueden ser útiles en la modulación de las características de calidad del vino como la estabilidad del color. El objetivo de este estudio fue el uso del docking molecular para el cálculo de la energía de unión entre la malvidina-3-O-glucósido y péptidos de semillas de uva blanca (W) y tinta (R) obtenidos por hidrolizado enzimático, los cuales presentan potencial como copigmentos⁽³⁻⁵⁾.

La Tabla 1 y la Fig. 1 muestran las energías de unión y las interacciones. Los péptidos obtenidos a partir de uvas blancas proporcionan energías de afinidad más homogéneas que los obtenidos a partir de uvas tintas. Las interacciones fueron principalmente de van der Waals, que, con los enlaces de hidrógeno, constituyen la fuerza de la copigmentación, protegiendo la antocianina frente al ataque nucleofílico. La copigmentación se produce principalmente por el apilamiento que permite el potencial electrostático y se mantiene por la interacción hidrofóbica entre los núcleos planares polarizables de las antocianinas y los residuos aromáticos. También se pueden formar enlaces covalentes entre grupos aromáticos unidos a residuos de azúcar.

El screening in silico para analizar péptidos de esta manera, puede reducir el número de pruebas experimentales realizadas y proporciona una forma más eficiente de poder utilizarlos in vitro o in vivo.

Secuencia del péptido y código	Energía de unión (kcal/mol)	Interacción
DAASALPTKCGVQIGIPIM (DAA-R)	-4.0	Van der Waals, alquil/ π alquil
FDFDEKDLASES (FDF-R)	-4.5	Van der Waals, π anion
FDGGSNPKAPIILGS (FDG-W)	-4.7	Enlace de H convencional, alquil/ π alquil
FIPAREVDEVF (FIP-W)	-4.3	Van der Waals, π - π apilado
FLGDQHQQKIREVEEGDAF (FLG-W)	-4.9	Van der Waals, π - π apilado
GGGSEGRGQESSGDNIFSGD (GGG-R)	-6.1	Van der Waals, C-H, π anion
GQNVFNEEVQQGQVI (GQN-W)	-4.5	Van der Waals, π - π T
GSEGQQQQEGGGSEGRGE (GSE-R)	-4.8	Van der Waals, enlace de H convencional
KEELFFPGPL (KEE-R)	-4.2	Van der Waals
SQREESGMFPFPPF (SQR-W)	-4.8	Enlace de H convencional

Tabla 1. Péptidos analizados, su energía de unión y las interacciones principales

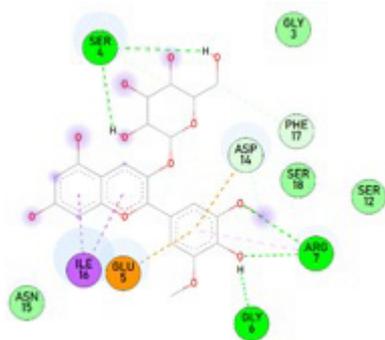


Fig. 1 Mapa de interacción 2D de GGG-R

Referencias

- Enaru B, Dreţcanu G, Pop TD, Stănilă A, Diaconeasa Z. Anthocyanins: Factors affecting their stability and degradation. *Antioxidants*. 2021;10(12).
- Portilla Rivera OM, Saavedra Leos MD, Solis VE, Domínguez JM. Recent trends on the valorization of winemaking industry wastes. *Curr Opin Green Sustain Chem*. 2021 Feb 1;27:100415.
- Cejudo-Bastante MJ, Oliva-Sobrado M, González-Miret ML, Heredia FJ. Optimisation of the methodology for obtaining enzymatic protein hydrolysates from an industrial grape seed meal residue. *Food Chem*. 2022 Feb 15;370:131078.
- Mora-Garrido AB, Escudero-Gilete ML, Heredia FJ, Cejudo-Bastante MJ. Enzymatic protein hydrolysates of a residue from grape by-products industry for winemaking application: influence of the starting material and hydrolysis time. *Cogent Food Agric*. 2024 Dec 31;10(1):2314231.
- Zhang L, Yao L, Zhao F, Yu A, Zhou Y, Wen Q, et al. Protein and Peptide-Based Nanotechnology for Enhancing Stability, Bioactivity, and Delivery of Anthocyanins. *Adv Healthc Mater*. 2023;12(25):2300473.

Biodiversidad microbiana y su papel en la salud del suelo en la región del mediterráneo

María del Mar López Rodríguez¹, Jessica Purswani^{1,2}, Clementina Pozo^{1,2}, Concepción Calvo^{1,2}, Tatiana Robledo Mahón^{1,2}, Elisabet Aranda^{1,2}

¹Instituto Universitario de Investigación del Agua, Universidad de Granada, Granada, España.

²Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

Los microorganismos del suelo juegan un papel fundamental en los ciclos biogeoquímicos de los nutrientes, en la regulación del clima y en el control de plagas. Sin embargo, el calentamiento global y los efectos del cambio climático

están afectando a las comunidades microbianas, lo que conlleva una disminución de la biodiversidad, teniendo efectos negativos en la agricultura. En la región mediterránea los efectos del clima son aún más acusados, exacerbando problemas existentes como la escasez de agua y la degradación de suelos agrícolas. Todo ello contribuye a la pérdida de esta diversidad lo que supone uno de los grandes desafíos a los que se enfrenta la agricultura.

Para abordar estos desafíos es necesario obtener información sobre las características de las comunidades microbianas de los suelos (diversidad y función) y promover la transición hacia una agricultura más sostenible. Aunque existen estudios que tratan la determinación de las comunidades microbianas y grupos funcionales en suelos agrícolas, uno de los mayores inconvenientes reside en la falta de armonización en las técnicas analíticas y de muestreo. Así, en el proyecto “LUCAS”⁽¹⁾ realizado a nivel europeo, aunque se incluyen análisis microbiológicos, no se puede comparar con el proyecto “Soils4Africa” realizado en África, dado que no los aborda. Este trabajo tiene como objetivo conocer la salud de suelos con distintos usos de la cuenca mediterránea, unificando los protocolos de muestreo existentes, basándonos en indicadores microbiológicos (moleculares y metabólicos), e integrarlos junto con los datos fisicoquímicos, para predecir la capacidad del suelo para resistir eventos de sequía.

El estudio implicará el muestreo en 580 sitios emparejados (dos ubicaciones cercanas con diferentes usos de suelo), en los países de España, Croacia, Turquía, Grecia, Túnez, Argelia, Marruecos, Francia e Italia obteniendo muestras de la capa superior del suelo (0-20 cm). Posteriormente, se realizarán análisis microbiológicos: i) secuenciación masiva a partir del ADN, ii) caracterización de fosfolípidos (PLFA) para realizar una identificación taxonómica y iii) análisis de la actividad enzimática para conocer la distribución de los grupos funcionales. Además, se realizará un análisis de determinación de pesticidas. Este enfoque integrado nos permitirá obtener una comprensión más amplia de la salud del suelo en la cuenca mediterránea.

Agradecimientos: Proyectos PRIMA HORIZON 2020. HE-PRIMA-CALL 2022 SECTION 1 FARMING RIA Ref: Grant Agreement number: [2211] [SHARInG-MeD]

Referencias

1. Labouyrie M, Ballabio C, Romero F, Panagos P, Jones A., Schmid M W, Mikryukov V, Dulya O, Tedersoo L, Bahram M, Lugato E, van der Heijden M G A, & Orgiazzi A. Patterns in soil microbial diversity across Europe. *Nature Communications* 2023;14(1):3311. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37937-4>

Papel de la microbiota intestinal en el control de presión arterial en el lupus eritematoso sistémico

Alejandro López Serna¹, Javier Moleón Moya¹, Sofía Miñano Meneres¹, Cristina González Correa¹, Marta Toral Jiménez¹, Juan Manuel Duarte Pérez¹

¹Dpto. Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, Granada, España

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología autoinmune crónica con alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, destacando entre ellas la hipertensión ^(1,2). El lupus se ha asociado con varios cambios en la composición de la microbiota intestinal, que podrían correlacionarse con las manifestaciones de la patología mediante la modulación del sistema inmunitario ⁽³⁾. En este estudio, planteamos la hipótesis de que la microbiota intestinal de los pacientes hipertensos con LES es potencialmente responsable del aumento de la presión arterial (PA), siendo distinta a la de los pacientes normotensos con LES.

Se obtuvieron muestras fecales de controles sanos (SN), pacientes normotensos con LES (LN) y pacientes hipertensos con LES (LH). Como ratones receptores se utilizaron ratones hembra C57Bl/6J normotensos de diez semanas de edad. A estos ratones se les administró 0,1 mL de ceftriaxona sódica (400 mg/mL) una vez al día durante 5 días consecutivos por sonda oral, como se describió previamente ⁽⁴⁾. Cuarenta y ocho horas después del último tratamiento antibiótico, los ratones receptores recibieron por sonda oral el contenido fecal del donante (0,1 mL) durante 3 días consecutivos,

y una vez cada 3 días durante un periodo total de 6 semanas. Los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos diferentes (n = 8): Control con microbiota de control de SN, control con microbiota de LN, y control con microbiota de LH. Se realizó una evaluación de la PA, por el método de pletismografía de la cola semanalmente.

No se observaron cambios significativos en la PA sistólica de los ratones tras la inoculación de microbiota en ningún grupo experimental. La actividad de la enfermedad (esplenomegalia y anti-ds- DNA plasmático) tampoco se vio afectada tras el implante de microbiota. La respuesta vasodilatadora relajante en presencia de acetilcolina se vio modificada en los ratones que recibieron microbiota de pacientes hipertensos con LES en comparación con los sujetos sanos, mientras que no se produjeron cambios significativos con la microbiota de pacientes normotensos con LES. Una posible justificación de estos resultados está relacionada con un aumento de la actividad de la NADPH oxidasa en la pared vascular en los grupos LH. Consecuentemente, cuando incubamos los anillos aórticos con VAS2870, un inhibidor de la NADPH oxidasa, la relajación fue similar entre los grupos. Se observó una mayor proporción en los ganglios linfáticos mesentéricos y una mayor infiltración aórtica de linfocitos proinflamatorios Th1 y Th17 tras el TFM de los pacientes LH en comparación con los sujetos SN.

En conclusión, la microbiota de los pacientes con LES e hipertensión está implicada en el desarrollo de la disfunción endotelial a través de la inmunorregulación.

Referencias

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 Dec;365(22):2110–21.
2. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2023 Jan;293(1):48–62.
3. He Z, Shao T, Li H, Xie Z, Wen C. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog.* 2016;8:64.
4. Toral M, Romero M, Rodríguez-Nogales A, Jiménez R, Robles-Vera I, Algieri F, et al. *Lactobacillus fermentum* Improves Tacrolimus-Induced Hypertension by Restoring Vascular Redox State and Improving eNOS Coupling. *Mol Nutr Food Res.* 2018 May;e1800033.

Sensores luminiscentes para el estudio de la actividad quinasa

Angélica Martín Priego¹, Carmen Salto Girón¹, Antonio Reinoso Rodríguez², Ángel Orte¹, Juan Antonio González Vera¹

1 Nanoscopy-UGR Laboratory. Departamento de Fisicoquímica, Unidad de Excelencia en Química Aplicada a Biomedicina y Medioambiente (UEQ). Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Granada (Spain).

2 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Unidad de Excelencia en Química Aplicada a Biomedicina y Medioambiente (UEQ). Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada (Spain).

Algunos de los problemas sanitarios más importantes en los últimos años están relacionados con respuestas inmunológicas anormales, incluyendo desde enfermedades autoinmunes hasta el fallo del sistema inmunitario en el crecimiento incontrolado de tumores, considerándose estos casos, las terapias basadas en células T como tratamiento. Las células T reguladoras (Treg) juegan un papel fundamental en la activación y supresión de la respuesta inmune, con una estabilidad y función fisiológicamente reguladas, y sus alteraciones llevan inexorablemente a algunos de los problemas mencionados. Por lo tanto, las Treg representan unas dianas muy prometedoras para el desarrollo de inmunoterapias eficientes ⁽¹⁾.

Recientemente se ha destacado la importancia de las cascadas de fosforilación por proteínas quinasas en la actividad reguladora de las Treg. Hasta la fecha, la actividad quinasa en Treg se ha medido por citometría de flujo con anticuerpos etiquetados, o bien mediante complejos experimentos de espectrometría de masas para detectar sitios de fosforilación. Estas herramientas no solo no permiten capturar la heterogeneidad de una sola célula, sino que también requieren lisar la célula. Hoy día existe una necesidad urgente para desarrollar tecnologías innovadoras que

permitan la detección sensible, rápida y no invasiva de las proteínas quinasas y su relación con funciones clave de Treg. Por lo tanto, el desarrollo de biosensores luminiscentes dirigidos a seguir el comportamiento y la regulación de las proteínas quinasas proporciona nuevas herramientas para monitorizar dichos aspectos en tiempo real en células vivas, de forma sensible y no invasiva ⁽¹⁻³⁾.

En este trabajo se ha desarrollado una nueva familia de biosensores peptídicos luminiscentes para estudiar la actividad de quinasas importantes en la actividad inmunosupresora de las Treg. Estas herramientas se han caracterizado *in vitro*, en presencia de extractos celulares como fuente de quinasas endógenas, así como en ensayos *in cellulo* en presencia de activadores e inhibidores específicos de estas quinasas.

Referencias

1. González-Vera J, Morris M. Fluorescent Reporters and Biosensors for Probing the Dynamic Behavior of Protein Kinases. *Proteomes*. 2015 Nov 4;3(4):369–410.
2. González-Vera J, Morris M. Fluorescent Reporters and Biosensors for Probing the Dynamic Behavior of Protein Kinases. *Proteomes*. 2015 Nov 4;3(4):369–410.
3. González-Vera JA. Probing the kinome in real time with fluorescent peptides. *Chem Soc Rev*. 2012;41(5):1652–64.

Innovative approaches in molecular diagnostics: Liquid biopsy nucleic acid detection using bead-based platforms

Ismael Martos Jamaí^{1,2,3}, Agustín Robles Remacho^{1,2,3}, Antonio Marín Romero⁴, Mavys Tabraue⁴, Francisco Javier López Delgado⁴, Juan José Guardia Monteagudo⁴, José A. Laz Ruiz^{1,2,3}, Victoria Cano Cortés^{1,2,3}, Rosario M. Sánchez Martín^{1,2,3}, Salvatore Pernagallo⁴, Juan José Díaz Mochón^{1,2,3}

¹GENYO, Centre for Genomics and Oncological Research, Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, PTS Granada, Spain.

²Department of Medicinal & Organic Chemistry and Excellence Research Unit of “Chemistry applied to Biomedicine and the Environment”, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

³Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain.

⁴DestiNA Genomica S.L. Granada, Spain.

In cancer diagnosis, bead-based platforms are emerging as valuable tools for detecting circulating microRNAs (miRNAs) and messenger RNA (mRNA) as potential biomarkers in liquid biopsy. These platforms offer advantages such as high sensitivity, specificity, and the ability to analyze multiple targets simultaneously. However, there is still a need for further improvement to enhance their applicability in clinical settings. Our research aims to address this gap by developing innovative bead-based assays specifically tailored for improved liquid biopsy applications.

This study investigates the potential of integrating dynamic chemistry labeling (DCL) technology with our bead-based platforms. Through this combination, we aim to enable efficient analysis of various sample types, including plasma, serum, and cell/tissue lysates. Additionally, we seek to assess the adaptability of our integrated system to commonly used reading instruments like flow cytometers, ensuring seamless integration into laboratory workflows.

We successfully optimized the process of synthesizing abasic peptide nucleic acids (PNAs) probes, polystyrene nanoparticles and their functionalization. Furthermore, protocols for nucleic acid detection have been established using the combination of both technologies, achieving a picomole detection. This approach offers highly specific and sensitive quantification of nucleic acids, allowing single-base resolution, in a simplified workflow (1,2).

The synergy of bead-based platforms with the precision provided by PNA-Dynamic Chemistry, represents a significant

leap forward in nucleic acid analysis and biomarker exploration. Our integrated approach not only enhances the sensitivity and specificity of liquid biopsy assays but also enables precise single nucleotide discrimination. Moreover, the compatibility of our system with standard reading instruments positions it as a valuable tool for a broad spectrum of clinical applications, paving the way for advancements in personalized medicine and molecular diagnostics.

References

1. Robles-Remacho A, Luque-González MA, González-Casín RA, Cano-Cortés MV, Lopez-Delgado FJ, Guardia-Monteagudo JJ, et al. Development of a nanotechnology-based approach for capturing and detecting nucleic acids by using flow cytometry. *Talanta*. 2021;226:122092. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122092
2. Delgado-González A, Robles-Remacho A, Marín-Romero A, Detassis S, Lopez-Longarela B, López-Delgado FJ, et al. PCR-free and chemistry-based technology for miR-21 rapid detection directly from tumour cells. *Talanta*. 2019;200:51–6. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.03.039

Estrategias nutricionales para potenciar la neurogénesis y la función hipocampal: posible uso de cacao como nuevo tratamiento para las alteraciones cognitivas inducidas por la cocaína

Sonia Melgar Locatelli^{1,2,3}, María del Carmen Mañas Padilla^{1,2,4}, Adriana Castro Zavala^{1,2}, María del Carmen Razola Díaz^{3,5}, Patricia Rivera^{1,6}, Celia Rodríguez Pérez^{3,5,7}, Estela Castilla Ortega^{1,2}

¹Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

²Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Universidad de Málaga, Málaga, España.

³Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada, Granada, España.

⁴Universidad Internacional de la Rioja (UNIR), España.

⁵Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos 'José Mataix' (INYTA), Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, Granada, España.

⁶Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España.

⁷Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ibs.GRANADA, Granada, España.

La exposición repetida a la cocaína provoca neuroadaptaciones que afectan a regiones cerebrales implicadas en la formación de hábitos, el control del comportamiento, la memoria y el estado de ánimo^(1,2). La promoción de la neurogénesis hipocampal adulta (NHA) podría mitigar las alteraciones cognitivas inducidas por la cocaína. El cacao, rico en polifenoles, ha demostrado mejorar la función cognitiva y promover la NHA⁽³⁾. La siguiente tesis propone que una dieta enriquecida con cacao podría mejorar la plasticidad cerebral (aumentando la NHA y la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF) y el aprendizaje dependiente del hipocampo, posiblemente a través de los compuestos fenólicos. Estas suposiciones serían válidas tanto para ratones macho y hembra expuestos o no a la cocaína, pudiendo en este último caso aliviar el deterioro neurocognitivo inducido por dicha droga. Para ello, se realizaron estudios en ratones macho y hembra que tuvieron una dieta estándar o una dieta enriquecida con un 10% de cacao con alto contenido fenólico (HPC) o bajo contenido fenólico (LPC). Se realizaron pruebas de comportamiento animal para estudiar la función cognitiva y emocional (laberinto elevado, campo abierto, reconocimiento de objeto y de lugar, natación forzada, Morris) y se estudió la NHA mediante inmunohistoquímica. El BDNF se analizó mediante western blot. Los resultados destacaron que únicamente la dieta HPC mejoró la memoria de reconocimiento de objetos y aumentó la NHA. Sin embargo, ambas dietas enriquecidas con cacao incrementaron la inmovilidad en la prueba de natación forzada y la expresión de BDNF en el hipocampo. En general, la dieta enriquecida con cacao HPC demostró un mayor potencial en cuanto a beneficios cognitivos y neuroplásticos, lo que sugiere un papel clave de

los flavanoles del cacao en intervenciones dietéticas destinadas a mejorar la salud cerebral. En futuros estudios, se explorará el efecto del cacao en modelos de deterioro cognitivo inducidos por cocaína.

Proyecto PID2020-114374RB-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y Junta de Andalucía-Consejería de Universidad, Investigación e Innovación—Proyecto P21_00777. Universidad de Málaga y Universidad de Granada.

Referencias

1. Everitt BJ. Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories—indications for novel treatments of addiction. *Eur J Neurosci.* 2014;40(1):2163-82. doi: 10.1111/ejn.12644.
2. Sampedro-Piquero, P., Santin, L. J., & Castilla-Ortega, E. (2019). Aberrant Brain Neuroplasticity and Function in Drug Addiction: A Focus on Learning-Related Brain Regions. In S. Palermo (Ed.), *Behavioral Neuroscience* (pp. 1-24. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/aberrant-brain-neuroplasticity-and-function-in-drug-addiction-a-focus-on-learning-related-brain-regi>). London: IntechOpen.
3. Neshatdoust S, Saunders C, Castle SM, Vauzour D, Williams C, Butler L, Lovegrove JA, Spencer JP. High-flavonoid intake induces cognitive improvements linked to changes in serum brain-derived neurotrophic factor: Two randomised, controlled trials. *Nutr Healthy Aging.* 2016; 27;4(1):81-93. doi: 10.3233/NHA-1615.

Amino-1,8-naphthalimide-based solvatochromic fluorophores for the study of biomolecular interactions

Giulia Micolonghi¹, Ruperto Bermejo², Amparo Navarro², Ángel Orte¹, Juan Antonio González Vera¹

¹Nanoscopy-UGR Laboratory. Departamento de Físicoquímica, Unidad de Excelencia en Química Aplicada a Biomedicina y Medioambiente (UEQ). Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Granada (Spain).

²Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Jaén, Spain

Keywords: Microscopy, Probe, Solvatochromism, Bioimaging, FLIM.

Solvatochromic fluorophores have been used in the design of biosensors with applications ranging from the study of protein structural dynamics to the detection of protein-binding interactions. 1,8-Naphthalimide-based biosensors have recently attracted considerable interest in this field, due to their favorable photophysical properties, such as strong absorption and emission, large Stokes shifts, and photostability⁽¹⁾.

The introduction of electron donating groups, such as amines, into the 1,8-naphthalimide skeleton could increase fluorescence intensity emission, as well as fluorescence lifetime⁽²⁾.

In this communication we report the design, synthesis and photophysical properties of novel amino-1,8-naphthalimide-based fluorophores highly sensitive to their surrounding environment and with long fluorescence lifetimes. Moreover, the amino-1,8-naphthalimide-based solvatochromic fluorophores dyes have been employed as probes in Fluorescence Lifetime Imaging (FLIM) of living cells, demonstrating their potential for bioimaging.

Acknowledgements

The work was funded by grant PID2020-114256RB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and grants P21_00212 and A-FQM-386-UGR20 funded by FEDER/Junta de Andalucía-Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades.

Referencias

1. Klymchenko AS. Solvatochromic and Fluorogenic Dyes as Environment-Sensitive Probes: Design and Biological Applications. *Acc Chem Res.* 2017;50(2):366–75.

- Fueyo-González F, González-Vera JA, Alkorta I, Infantes L, Jimeno ML, Fernández-Gutiérrez M, et al. Fluorescence mechanism switching from ICT to PET by substituent chemical manipulation: Macrophage cytoplasm imaging probes. *Dyes and Pigments*. 2020;175.

Metabolismo mitocondrial e impacto cardiovascular en un modelo murino de lupus inducido por TLR7: Efectos protectores de moduladores metabólicos

Sofía Miñano Meneres¹, Javier Moleón Moya^{1,2}, Cristina González Correa^{1,2}, Iñaki Robles Vera³, Néstor de la Visitación⁴, Manuel Gómez Guzmán^{1,2}, Manuel Sánchez Santos^{1,2}, Miguel Romero Pérez^{1,2}, Rosario Jiménez Moleón^{1,2,5}, Marta Toral Jiménez^{1,2,5}, Juan Manuel Duarte Pérez^{1,2,5}

¹Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, España.

³Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España.

⁴Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA,

⁵Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica asociada a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. La activación de los receptores tipo Toll (TLR)7 provoca cambios fenotípicos y funcionales característicos del LES humano(1), incluyendo altos niveles de autoanticuerpos, disfunción vascular e hipertensión. Se ha descrito un aumento de la producción de lactato y del consumo mitocondrial de oxígeno en las células T CD4+ de ratones propensos al lupus y de pacientes con LES(2). Además, la combinación del inhibidor del complejo I de la cadena mitocondrial, metformina, con el inhibidor del metabolismo de la glucosa, 2-deoxi-D-glucosa (2DG) normalizó el metabolismo de las células T y la actividad de la enfermedad del LES(2), aunque no se ha explorado su impacto en el desarrollo de disfunción vascular e hipertensión. El objetivo es encontrar nuevas estrategias farmacológicas basadas en el control del metabolismo celular que prevengan o mejoren no sólo el índice de actividad de la enfermedad sino también la función endotelial y el desarrollo de hipertensión en ratones con lupus inducido por activación de receptores TLR-7 mediante un agonista, imiquimod (IMQ).

Se utilizaron 40 ratones hembra C57Bl/6NRj y se dividieron aleatoriamente en 4 grupos (n=10): 1) Control, 2) Tratados con control (metformina, 3 mg/mL + 2DG 5 mg/mL en agua de bebida), 3) IMQ, y 4) Tratados con IMQ (metformina, 3 mg/mL + 2DG 5 mg/mL en agua de bebida). El tratamiento se mantuvo durante 8 semanas.

El tratamiento con metformina+2DG previno el desarrollo de hipertensión, redujo la progresión de la enfermedad (niveles plasmáticos de autoanticuerpos anti-dsDNA y esplenomegalia), la polarización de linfocitos T hacia Th17/Th1 en órganos linfoides secundarios, y mejoró la función endotelial en ratones con lupus inducido por IMQ. Los efectos protectores vasculares causados parecen estar asociados a la reducción del estrés oxidativo vascular generado por el aumento de la actividad de la NADPH oxidasa, derivado en parte de la reducción de la infiltración vascular de linfocitos Th17.

En conclusión, nuestros hallazgos identifican que la combinación de moduladores metabólicos pueden actuar como un regulador del sistema inmunológico involucrado en el desarrollo de autoinmunidad y disfunción endotelial en ratones LES.

Referencias

- Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, Kamijima R, Fujimoto C, Kataoka S, Terada Y, Sano S. Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):694-706. DOI: 10.1002/art.38298.
- Yin Y, Choi SC, Xu Z, Zeumer L, Kanda N, Croker BP, Morel L. Glucose Oxidation Is Critical for CD4+ T Cell Activation in a Mouse Model of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol*. 2016;196(1):80-90. DOI: 10.4049/jimmunol.1501537

La microbiota intestinal de pacientes lúpicos contribuye al desarrollo de complicaciones cardiovasculares

Javier Moleón Moya¹, Sofía Miñano Meneres¹, Cristina González Correa¹, Marta Toral Jiménez¹, Juan Manuel Duarte Pérez¹

¹Dpto. Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, Granada, España

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica asociada a enfermedades cardiovasculares, siendo la hipertensión la más prevalente^(1,2). A pesar de la sólida información que vincula la disbiosis intestinal y la autoinmunidad en el LES, escasas investigaciones han demostrado el papel de la microbiota en el desarrollo de la hipertensión del LES en modelos murinos. En el presente estudio, pusimos a prueba la hipótesis de que la microbiota intestinal de los pacientes hipertensos con LES es diferente a la de los pacientes normotensos con LES y estaría implicada en el aumento de la presión arterial (PA). Por lo tanto, investigamos si la microbiota de pacientes con LES normotensos e hipertensos puede inducir cambios en la PA cuando se administra a ratones exentos de microbiota (germfree).

Se obtuvieron muestras fecales de controles sanos (SN), pacientes normotensos con LES (LN) y pacientes hipertensos con LES (LH). Como animales receptores se utilizaron ratones hembra C57Bl/6J normotensos de diez semanas de edad. A estos ratones se les administró por sonda oral el contenido fecal del donante (0,1 mL) durante 2 días consecutivos y se mantuvieron durante un periodo total de 10 semanas⁽³⁾. Los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos diferentes (n = 12): Control con microbiota de control de SN, control con microbiota de LN, y control con microbiota de LH. En la última semana se realizó una evaluación de la PA mediante el pletismografía de la cola.

La actividad de la enfermedad, medida como anti-ds-DNA plasmático, aumentó tras la inoculación de microbiota lúpica. Además, se observaron cambios significativos en la PA sistólica de los ratones a punto final, mostrando un incremento considerable los receptores de heces lúpicas. La relajación aórtica inducida por la acetilcolina se vio alterada en los ratones que recibieron microbiota de pacientes con LES hipertensos en comparación con los sujetos sanos. Estos resultados podrían estar relacionados con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) de la NADPH oxidasa en la pared vascular en el grupo LH. Además, cuando incubamos los anillos aórticos con VAS2870, un inhibidor de la NADPH oxidasa, la relajación fue similar entre los grupos.

En conclusión, los resultados observados sugieren que la microbiota de los pacientes con LES está implicada en la progresión de la autoinmunidad así como el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares.

Referencias

1. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):441–8.
2. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):680–7.
3. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, Gómez-Guzmán M, Sánchez M, Moleón J, et al. Gut microbiota contributes to the development of hypertension in a genetic mouse model of systemic lupus erythematosus. *Br J Pharmacol*. 2021 Sep;178(18):3708–29.

Papel del complejo I mitocondrial en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico

Ana María Moreno Hidalgo¹, Sofía Miñano Meneres¹, Javier Moleón Moya^{1,2}, Cristina González Correa^{1,2}, Iñaki Robles Vera³, David Sancho³, Richard Palmiter⁶, Néstor de la Visitación⁴, Manuel Gómez Guzmán^{1,2}, Manuel Sánchez Santos^{1,2}, Miguel Romero Pérez^{1,2}, Rosario Jiménez Moleón^{1,2,5}, Marta Toral Jiménez^{1,2,5}, Juan Manuel Duarte Pérez^{1,2,5}

¹Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, España.

³Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España.

⁴Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA.

⁵Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España.

⁶University of Washington, Seattle, Washington, USA.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica y crónica caracterizada por la presencia de linfocitos B anormales que promueven la producción exacerbada de autoanticuerpos y la formación de inmunocomplejos. Se conoce que la hipertensión arterial es el mayor factor de riesgo de eventos cardíacos en las poblaciones con lupus. La activación anormal del sistema inmunitario está asociada con la patogenia de la hipertensión. La activación, proliferación y diferenciación de las células T CD4⁺ están fuertemente reguladas por el metabolismo celular. Su activación aumenta la glucólisis y el metabolismo mitocondrial y, con ello las funciones efectoras inflamatorias. El tratamiento de modelos murinos de lupus, con una combinación de metformina (inhibe el complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial) y 2DG (inhibe el metabolismo de la glucosa en sus primeros pasos enzimáticos) se ha visto que normaliza el metabolismo de las células T y los biomarcadores de la enfermedad, pero no se ha medido su impacto sobre el desarrollo de disfunción vascular e hipertensión. El principal objetivo es analizar el papel del complejo I de la cadena mitocondrial de células inmunitarias (subunidad Ndufs4) en la disfunción endotelial e hipertensión en ratones con lupus inducido por la activación de TLR7 con imiquimod⁽¹⁾ (IMQ).

Se utilizaron ratones C57BL/6NRj hembra irradiados que recibieron células de médula ósea extraídas de médula de ratones de tipo salvaje (WT) o knock out (KO) Ndufs4^{-/-}. A los 60 días, los ratones se dividieron en 4 grupos (n=10): 1) WT, 2) WT-IMQ, 3) KO, y 4) KO-IMQ. El tratamiento con IMQ se mantuvo durante 8 semanas.

El knock-out de la subunidad Ndufs4 en células inmunes previno el desarrollo de hipertensión, redujo los niveles de anti-ds-DNA, mejoró el estrés oxidativo vascular y la función endotelial en ratones con LES inducido por IMQ. Del mismo modo, redujo la polarización de linfocitos T hacia Th17/Th1 en órganos linfoides secundarios en ratones con lupus inducido por IMQ. Los efectos protectores vasculares causados parecen estar asociados a un menor estrés oxidativo vascular generado por una mayor actividad de la NADPH oxidasa, derivada en parte de una menor infiltración vascular de linfocitos Th17.

Nuestros hallazgos identifican a la subunidad mitocondrial Ndufs4 como un regulador clave de la polarización del sistema inmune implicado críticamente en el desarrollo de autoinmunidad y disfunción endotelial en ratones con LES. Además, el complejo I de la cadena mitocondrial podría ser una nueva diana terapéutica para la prevención de las complicaciones cardiovasculares en el LES.

Referencias

1. Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, Kamijima R, Fujimoto C, Kataoka S, Terada Y, Sano S. Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):694-706. DOI: 10.1002/art.38298.

Empleo de la metabolómica para estudiar el impacto de la alcalinización en la composición del cacao. Efectos de la alcalinización en la percepción y aceptación sensorial

Marta Palma Morales^{1,2}, Oscar Rangel Huerta³, Caridad Díaz⁴, Christina J. Birke Rune⁵, Davide Gialcone⁵, Estela Castilla Ortega^{6,7}, Celia Rodríguez Pérez^{1,2,8}

¹Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Matáix” (INYTA), Centro de Investigación Biomédica, Granada, España.

³Instituto Veterinario Noruego, Oslo, Noruega.

⁴Fundación MEDINA, Armilla, España.

⁵Universidad de Dinamarca del Sur, Dinamarca.

⁶Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

⁷Facultad de Psicología, Universidad de Málaga, Málaga, España.

⁸Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

El consumo de cacao se relaciona con beneficios para la salud, atribuidos principalmente a su contenido en compuestos fenólicos, especialmente flavanoles. La alcalinización, utilizada para reducir la astringencia y el amargor del cacao, puede influir en su aceptabilidad y también alterar su composición fenólica. Esta investigación tiene como objetivo investigar el impacto de la alcalinización en la composición de cacaos en polvo (CP) comerciales y en la aceptabilidad de bebidas preparadas con estos CP.

Se analizaron siete muestras de CP utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS). Se empleó MetaboAnalyst 5.0 para evaluar la agrupación entre las diferentes muestras e identificar metabolitos discriminantes. Para la anotación de metabolitos se utilizaron SIRIUS5 y redes moleculares generadas a través de GNPS2. Cinco muestras de CP fueron evaluadas mediante las escalas JAR (just-about-right) y hedónica de 9 puntos.

Los CP alcalinizados y no alcalinizados se agruparon por separado (Fig1). Se obtuvieron 137 metabolitos discriminantes en modo de ionización negativo y 210 en modo positivo, de los cuales 23 fueron identificados tentativamente en modo negativo y 37 en modo positivo (20 de ellos identificados por primera vez en cacao). Los CP alcalinizados mostraron reducciones significativas en compuestos fenólicos. En cuanto a la aceptación por parte de los consumidores, los CP alcalinizados fueron significativamente preferidos en términos de color, sabor, textura y aceptabilidad general.

A pesar de la variabilidad entre los CP comerciales, los hallazgos destacan el impacto significativo de la alcalinización en la composición fenólica y la aceptabilidad del CP. Además, se destaca la utilidad de las redes moleculares y el análisis estadístico multivariado para revelar la compleja firma metabólica del cacao.

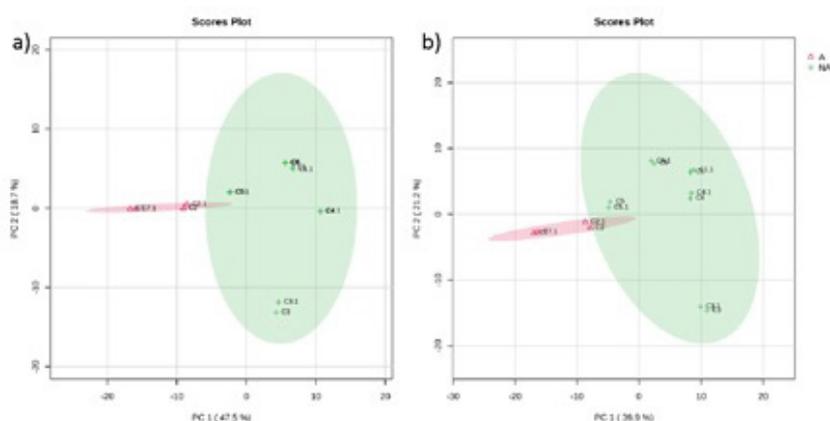


Figura 1. Análisis de componentes principales (PCA) obtenidos en modo de ionización negativo (a) y positivo (b). A: alcalinizados; NA: no alcalinizados.

Diseño y caracterización de nanopartículas de ácido hialurónico

Catherine Pardo Martinez¹

¹Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España

Los avances en la investigación médica y científica a nivel mundial están enfocándose cada vez más en el desarrollo de nuevos materiales que permitan abordar y solucionar diversos problemas relacionados a los trastornos neurológicos como la epilepsia, el Alzheimer o los accidentes cerebrovasculares entre otros. Se ha podido evidenciar un incremento en la eficiencia de la entrega y/o efecto de los fármacos encapsulados en nanopartículas, debido a su gran potencial como mediadores para facilitar la entrega efectiva y sistemática de compuestos activos que van desde la cavidad nasal al Sistema Nervioso Central para el tratamiento de las enfermedades neurológicas, superando así los problemas que se presentaban con los medicamentos convencionales administrados por vía oral y parental sistémica permitiendo superar el paso hepático que disminuye la biodisponibilidad del fármaco después de la administración convencional y dificultando la penetración del mismo en un 98% ^(1,2).

Las nanopartículas se obtuvieron a partir de la síntesis por gelificación iónica interna en el seno de una emulsión, utilizando aceite de soja y ácido hialurónico como polímero. Posteriormente, se recubrieron con quitosán, un polisacárido catiónico bioadhesivo y glicerol tripalmitato, un lípido que da estabilidad estructural a las nanopartículas, ayudando en la encapsulación y protección de los compuestos activos. Las nanopartículas se caracterizaron por tamaño, forma, morfología, dispersión y carga superficial. El tamaño de las nanopartículas obtenidos del equipo zetasizer se encuentran en un rango de 85 a 130 nanómetros sin el recubrimiento con quitosán. Una vez se realiza el recubrimiento con quitosán, el tamaño de las nanopartículas aumenta y su carga eléctrica pasa de ser negativa a ser positiva. Tras el último recubrimiento que se realiza con glicerol tripalmitato aumenta de tamaño, aunque no se sale del rango establecido siendo menores a 300 nm. La distribución de tamaño es estrecha, ya que el índice de polidispersión es menor a 0,3. Por otro lado, el potencial zeta indica la estabilidad de las nanopartículas en suspensión, considerándose adecuado un valor absoluto de potencia zeta por encima de ± 30 mV, indicando así una buena estabilidad coloidal de las nanopartículas estudiadas.

El método de síntesis propuesto, así como los posteriores recubrimientos con quitosán y glicerol tripalmitato han permitido obtener nanopartículas estables, de tamaño y carga adecuada como un sistema prometedor para la administración intranasal de fármacos y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

1. Xue X, editor. Nanomedicine in Brain Diseases: Principles and Application [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [citado 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-8731-9>
2. Peralta S, Blanco S, Hernández R, Castán H, Siles E, Martínez-Lara E, et al. Synthesis and characterization of different sodium hyaluronate nanoparticles to transport large neurotherapeutic molecules through blood brain barrier after stroke. *European Polymer Journal*. 2019;112:433-41.

Metabolitos de ftalatos en suero: asociaciones con metabolitos del tejido adiposo y con el desarrollo de enfermedades metabólicas en la cohorte GraMo

Celia Pérez Díaz^{1,2*}, Axel Raux^{3*}, Francisco M. Pérez Carrascosa^{1,2}, Blanca Riquelme Gallego^{1,4}, Javier Galindo Ángel¹, Anne Lise Royer³, Yann Guitton³, Juan P. Arrebola Moreno^{1,2,5*}, Germán Cano Sancho^{3*}

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España

²Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), 18012 Granada, España.

³Oniris, INRAE, LABERCA 44037 Nantes, Francia

⁴Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, 51001, Ceuta, España.

⁵Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, España.

*Equal contribution

Los ftalatos son una familia de contaminantes químicos ampliamente usados en la fabricación de plásticos y cosméticos entre otros. A pesar de que su metabolismo y excreción son rápidos, la población general está expuesta de forma continua. Aunque sin datos concluyentes, se han observado asociaciones entre la exposición a ftalatos y patologías como la obesidad o la diabetes⁽¹⁻³⁾.

Este estudio pretende investigar las asociaciones entre los niveles séricos de metabolitos de ftalatos y diversos metabolitos del tejido adiposo; y si estos están relacionados con la aparición de diferentes enfermedades metabólicas en una cohorte de adultos del sur de España.

La población de estudio consistió en una submuestra (n=81) de la cohorte GraMo (n=409), que fue reclutada en los años 2003 y 2004 en dos hospitales de la provincia de Granada. Los metabolitos de ftalatos y los metabolitos del tejido adiposo se midieron mediante diferentes espectrometrías de masas, estos últimos usando tanto métodos dirigidos como no dirigidos. Las covariables se recogieron mediante cuestionarios y revisión de historias clínicas. Las variables metabólicas se seleccionaron mediante Análisis Discriminante Mínimos Cuadrados Parciales (PLS-DA) y Variable Importance in the Projection (VIP) scores. Para confirmar las asociaciones con los metabolitos de ftalato se empleó una regresión lineal múltiple. Para las enfermedades metabólicas se utilizó la regresión logística múltiple.

Los resultados más prometedores se encontraron con la sumatoria de ftalato de mono-n-butilo (MnBP) y ftalato de mono-isobutilo (MiBP) tanto en el análisis metabólico dirigido como en el no dirigido. Además, se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de metabolitos del tejido adiposo y la aparición de niveles elevados de LDL plasmático. Estas asociaciones fueron tanto inversa como directamente proporcionales y algunas de ellas fueron coincidentes. A pesar de las limitaciones inherentes al diseño transversal, estos resultados nos llevan a concluir que la exposición a ftalatos podría estar relacionada con una alteración de los niveles de metabolitos del tejido adiposo y que estos se asocian a su vez con una alteración de los niveles plasmáticos de LDL de forma longitudinal.

Referencias

1. Deierlein AL, Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, et al. Longitudinal Associations of Phthalate Exposures During Childhood and Body Size Measurements in Young Girls. *Epidemiology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 16];27(4):492–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27031039/>
2. Lee I, Kim S, Park S, Mok S, Jeong Y, Moon H-B, et al. Association of urinary phthalate metabolites and phenolics with adipokines and insulin resistance related markers among women of reproductive age. *Sci Total Environ*. 2019 Oct;688:1319–26.
3. Perez-Diaz C, Uriz-Martínez M, Ortega-Rico C, Leno-Duran E, Barrios-Rodríguez R, Salcedo-Bellido I, et al. Phthalate exposure and risk of metabolic syndrome components: A systematic review. *Environ Pollut*. 2024 Jan;340(Pt 1):122714.

Participación de la microbiota intestinal en el efecto anti-hipertensivo de la fibra dietética

Gregorio Pérez García¹, Cristina González Correa¹, Javier Moleón Moya¹, Sofía Miñano Meneres¹, Marta Toral Jiménez¹, Miguel Romero Pérez¹, Juan Manuel Duarte Pérez¹

¹Dpto. Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, Granada, España

La suplementación dietética con determinados tipos de fibra ha demostrado estar asociada a una menor incidencia de hipertensión ⁽¹⁾. Sin embargo, los mecanismos por los que la fibra dietética disminuye la presión arterial no se conocen con exactitud. El objetivo de este estudio fue investigar si la suplementación dietética con dos tipos de dietas ricas en fibra, una fibra soluble de fructanos del tipo inulina (ITF, OraftiP95[®]) y una fibra insoluble almidón resistente (RS, SF11-025[®]), ejerce un efecto protector cardiovascular en el desarrollo de hipertensión en un modelo experimental de hipertensión genética, centrándonos en la participación del sistema nervioso simpático, el sistema inmunológico y la microbiota intestinal ^(2,3).

Como modelo experimental de hipertensión genética, se han utilizado ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR), y su respectivo control normotenso, ratas Wistar Kyoto (WKY), de 6 semanas de edad, que fueron divididas aleatoriamente en 4 grupos experimentales (n=8): 1) grupo control (WKY), 2) grupo hipertenso (SHR), 3) grupo hipertenso tratado con OraftiP95[®] (250 mg/rata/día en el agua de bebida) (SHR+ITF), 4) grupo hipertenso tratado con dieta SF11-025 (SHR+RS). El grupo control tomó una dieta estándar con 47,6% de fibra. El tratamiento se mantuvo durante 12 semanas y se siguió la evolución de los valores de presión arterial cada 2 semanas, mediante pletismografía en la cola. Al finalizar el tratamiento, se midió el estado oxidativo e inflamatorio vascular, la integridad de la pared intestinal, los niveles plasmáticos de LPS, los cambios de las poblaciones de linfocitos en nódulos linfáticos mesentéricos y la infiltración vascular, y la actividad del sistema nervioso simpático.

Se observó que el tratamiento crónico con la dieta SF11-025 fue capaz de prevenir el incremento de presión arterial y el desarrollo de disfunción endotelial en ratas SHR, como consecuencia de una reducción en la producción vascular de especies reactivas de oxígeno vía NADPH oxidasa y una menor infiltración vascular de citoquinas proinflamatorias. Por el contrario, la suplementación dietética con la fibra OraftiP95[®] no demostró ejercer ningún efecto protector cardiovascular en el desarrollo de hipertensión y disfunción endotelial observado en ratas SHR.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que la suplementación dietética con una fibra insoluble RS ejerce un efecto protector cardiovascular y una mejora de la respuesta inmunológica, incrementando la acumulación de linfocitos Treg en la vasculatura y reduciendo los linfocitos Th17.

Referencias

1. Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, et al. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 Apr;141(17):1393–403.
2. Marques FZ, Nelson E, Chu P-Y, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017 Mar;135(10):964–77.
3. Catry E, Bindels LB, Tailleux A, Lestavel S, Neyrinck AM, Goossens J-F, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut*. 2018 Feb;67(2):271–83.

¿Qué piensan los stakeholders sobre la integración de la Farmacia Comunitaria en Atención Primaria?

Celia Piquer Martínez¹, Amaia Urionagüena², Shalom Isaac Benrimoj¹, Miguel Ángel Gastelurrutia¹, Victoria García Cárdenas³, Noelia Amador Fernández⁴, Begoña Calvo², Fernando Martínez Martínez¹

¹Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada, Granada, Spain.

²Pharmacy Practice Research Group, Faculty of Pharmacy, University of the Basque Country, UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain.

³Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Social and Legal Pharmacy Section, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

⁴Graduate School of Health, University of Technology Sydney, Sydney, Australia.

La integración de la farmacia comunitaria en la amplia red de atención primaria resulta crucial para afrontar los desafíos actuales en salud, incluyendo el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y la complejidad en el manejo de polimedicados. A pesar de su potencial, la farmacia comunitaria sigue siendo infrautilizada en la mayoría de los sistemas de salud.

Explorar las opiniones y experiencias de los actores clave (stakeholders) en cuanto a la integración de las farmacias comunitarias en el sistema de atención primaria de salud dentro de la Comunidad Valenciana, España.

Se empleó un diseño cualitativo. Los datos se recopilaban a partir de cinco grupos focales virtuales con nueve farmacéuticos comunitarios, once médicos de atención primaria, seis enfermeros de atención primaria, seis farmacéuticos de atención primaria, tres trabajadores sociales y cinco administrativos, y doce entrevistas semiestructuradas con responsables de políticas de salud y representantes de organizaciones profesionales. Se realizó un análisis temático utilizando el software NVivo y las intervenciones se priorizaron por importancia y factibilidad a través de una técnica de grupo nominal virtual.

Se identificaron cinco temas principales: Concepto de integración; Imagen de la Farmacia Comunitaria: Barreras para la integración; Intervenciones; Impacto. Se identificaron siete intervenciones claves, de las cuales tres recibieron mayor prioridad por parte del grupo nominal: (1) 'Implementación de un Canal de Comunicación Bidireccional', que permita el intercambio de información y retroalimentación entre farmacéuticos comunitarios y profesionales de atención primaria; (2) 'Estandarización de Protocolos', que desarrolle algoritmos de decisión compartida para procedimientos de salud variados, facilitando así el intercambio de datos sobre diagnóstico, manejo y seguimiento entre los profesionales de la salud; y (7) 'Fortalecimiento del Equipo Multidisciplinar', que promueva la educación conjunta y el trabajo compartido entre los profesionales de la salud, incluyendo encuentros periódicos y sesiones clínicas para fomentar la comprensión mutua, la construcción de confianza y el logro de consensos.

Las perspectivas de los stakeholders subrayan la complejidad de integrar la farmacia comunitaria en atención primaria. Si bien se reconocen los desafíos, las intervenciones identificadas ofrecen directrices claras para mejorar la integración. La participación de los actores, el apoyo regulatorio y la priorización de intervenciones prácticas son esenciales para avanzar en el proceso de integración. Las investigaciones futuras deben centrarse en implementar y evaluar estas intervenciones para facilitar una integración efectiva, mejorando finalmente la prestación de la atención sanitaria y el cuidado del paciente.

Efecto sinérgico de la exposición a metal(oide)s y la variabilidad genética en sistemas de detoxificación en sobrepeso y obesidad infantil

Viviana Ramírez^{1,2,3,4}, María Jesús Álvarez Cubero^{2,3,5}, Ana Rivas^{1,3,4}

¹Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada, Granada, España.

²Centro de Genómica e Investigación Oncológica: Pfizer (GENYO), Universidad de Granada-Junta de Andalucía, Granada, España.

³Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada, España.

⁴Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix Verdú" (INYTA), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España.

⁵Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

La exposición a metal(oide)s ha incrementado debido a la aceleración de la urbanización y la industrialización. La exposición a tales elementos proviene del consumo de alimentos procedentes del mar, agua potable contaminada, inhalación de aire contaminando y absorción a través de la piel. Los metal(oide)s han mostrado contribuir al crecimiento epidémico de la obesidad al alterar rutas de señalización claves. Además, alteraciones en genes responsables de controlar la carga corporal de metales podrían modular la susceptibilidad a sus efectos adversos. Por esta razón, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la influencia de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en los sistemas de detoxificación de metal(oide)s y la exposición a los mismos en niños españoles con sobrepeso u obesidad.

En este estudio caso-control, se incluyeron un total de 134 niños de entre 6 y 12 años. Siete SNPs (GSTP1 rs1695 y rs1138272; GCLM rs3789453, ATP7B rs1061472, rs732774 y rs1801243; y ABCC2 rs1885301) se analizaron mediante la tecnología de Global Screening Array (GSA). Diez metal(oide)s (cadmio, cromo, cobalto, cobre, plomo, manganeso, mercurio, molibdeno, níquel y arsénico) se midieron en muestras de orina mediante ICP-MS. Los estudios de asociación genética e interacción se realizaron mediante modelos de regresión logística.

Los niños portadores de las variantes rs1695 y rs1061472 con altos niveles urinarios de cromo y plomo tendieron a tener sobrepeso y/u obesidad. Por el contrario, las variantes rs3789453 y rs1801243 mostraron una función protectora en niños expuestos al cobre y al plomo. Asimismo, se observó que el efecto de dichas variantes genéticas difirió con el nivel de exposición, revelando la existencia de interacciones gen-ambiente.

El presente estudio caso-control aporta la primera prueba científica de que el estudio de la variabilidad genética bajo un ambiente obesogénico, como es la exposición a metal(oide)s, puede ayudar a dar una respuesta más completa al por qué el número de casos con exceso de peso sigue siendo elevado, sobre todo en poblaciones vulnerables como los niños y los adolescentes.

Funciones y caracterización de CD13 en condrocitos

María Dolores Girón González¹, Rafael Salto González², Antonio Reinoso Rodríguez³

¹Universidad de Granada. Facultad de Farmacia. Departamento de Bioquímica y Biología molecular II. Granada, España.

CD13 es un receptor de membrana y una N-aminopeptidasa que participa en la angiogénesis o formación de metástasis en células tumorales y en la remodelación del cartílago en condrocitos.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la implicación de CD13 en el funcionamiento de una línea celular de condrocitos, C28I2 para de esta forma comprobar la importancia en procesos artríticos (1).

Para ello, se está intentando el silenciamiento del gen mediante la tecnología de CrisPR-Cas y la inhibición de la proteína mediante el uso de inhibidores específicos. En las células que expresan CD13 se ha determinado su implicación en el mantenimiento de la matriz extracelular; ya que CD13 puede afectar en la formación de proteoglicanos debido a su implicación en la degradación. Asimismo, se ha estudiado cómo la interacción con la proteína galectina-3 (Gal3) puede modificar su comportamiento, observando un aumento en el crecimiento de las células ^(1,2).

La presencia de CD13 por tanto, aumenta la viabilidad y supervivencia celular, participa en el mantenimiento de la matriz extracelular, degradando los proteoglicanos y es capaz de interaccionar con otras proteínas alterando la viabilidad de la línea celular.

Referencias

1. Morgan R, Endres J, Behbahani-Nejad N, Phillips K, Ruth JH, Friday SC, et al. Expression and function of aminopeptidase N/CD13 produced by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: Role of CD13 in chemotaxis of cytokine-activated t cells independent of enzymatic activity. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(1):74–85.
2. Mina-Osorio P, Soto-Cruz I, Ortega E. A role for galectin-3 in CD13-mediated homotypic aggregation of monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;353(3):605–10.

Impacto de los moduladores metabólicos sobre la hipertensión arterial en lupus eritematoso sistémico

Delia Rodríguez López¹, Sofía Miñano Meneres¹, Javier Moleón Moya^{1,2}, Cristina González Correa^{1,2}, Iñaki Robles Vera³, Néstor de la Visitación⁴, Manuel Gómez Guzmán^{1,2}, Manuel Sánchez Santos^{1,2}, Miguel Romero Pérez^{1,2}, Rosario Jiménez Moleón^{1,2,5}, Marta Toral Jiménez^{1,2,5}, Juan Manuel Duarte Pérez^{1,2,5}

¹Universidad de Granada, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, IBS GRANADA, Granada, España.

³Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España.

⁴Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA.

⁵Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España.

⁶University of Washington, Seattle, Washington, USA.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a los riñones y puede llevar a problemas graves de salud, incluyendo enfermedad renal y cardiovascular. La hipertensión es el principal factor de riesgo en LES, pero se han realizado pocos estudios sobre sus mecanismos. Se sabe que la activación anormal del sistema inmunitario contribuye a la hipertensión en LES. Se ha demostrado la existencia de múltiples defectos del metabolismo inmunitario en pacientes con lupus y en modelos murinos de LES⁽¹⁾, observándose un efecto beneficioso de la inhibición dual de la glucólisis y el metabolismo mitocondrial, mediante Metformina y 2-deoxi-D-glucosa (2-DG), sobre la producción de auto-anticuerpos y la progresión de la enfermedad. La rapamicina, otro modulador metabólico, ha demostrado reducir la actividad del LES en ratones MRL/lpr⁽²⁾ y en pacientes con LES⁽³⁾. Sin embargo, no se ha estudiado su impacto en la disfunción endotelial e hipertensión. El objetivo principal del estudio es investigar cómo los moduladores metabólicos afectan el desarrollo de la enfermedad autoinmune, así como su impacto en la función endotelial, el daño renal y la presión arterial en un modelo murino con LES.

Se utilizaron ratones hembra NZBWF1 de 29 semanas de edad (n=36) y sus correspondientes controles no lúpicos, ratones hembra NZW/Lac (n=10). Los animales fueron distribuidos de modo aleatorio en 4 grupos experimentales: a) Grupo control no tratado (CTR); b) Grupo Lúpico no tratado (SLE); c) Grupo Lúpico tratado con metformina y 2-deoxiglucosa (SMD): ratones NZBWF1 a los que se les administró metformina (3 mg/mL) + 2-deoxiglucosa (2DG) (5 mg/mL) en el agua de bebida; d) Grupo Lúpico tratado con rapamicina (SR): ratones NZBWF1 a los que se les

administró por vía oral rapamicina (3 mg/Kg/día). La duración del tratamiento fue de 4 semanas.

El bloqueo del metabolismo de la glucosa con 2DG combinado con metformina, un inhibidor del complejo mitocondrial I, redujo la progresión del lupus al inhibir la diferenciación de las células B productoras de autoanticuerpos y mejorar las complicaciones renales y cardiovasculares asociadas. Esto se logró en parte al inhibir la proliferación de linfocitos Th17 y su infiltración en el sistema vascular. Además, la inhibición de mTOR con rapamicina redujo significativamente la regulación inmunológica de linfocitos B y Th y, mejoró la función endotelial y redujo la presión arterial.

Nuestros resultados identifican que la combinación de moduladores metabólicos pueden actuar como un regulador del sistema inmunológico involucrado en el desarrollo de autoinmunidad y disfunción endotelial en ratones LES.

Referencias

1. Morel L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(5):280-290. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.43.
2. Song X, Gao J, Liu H, Liu X, Tang K. Rapamycin alleviates renal damage in mice with systemic lupus erythematosus through improving immune response and function. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111289. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111289.
3. Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, Niland B, Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2983-8. DOI: 10.1002/art.22085.

Optimización de la obtención y posterior caracterización de fracciones peptídicas de alto poder antioxidante procedente de semillas de uva

María del Rosario Rodríguez Muñoz¹, Francisco J. Heredia Mira¹, M^a Lourdes González Miret¹, María Jesús Cejudo Bastante¹

¹Laboratorio de Color y Calidad de Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Debido a las altas temperaturas, lograr la estabilización del color de los vinos tintos durante su almacenamiento en climas cálidos supone un desafío. En recientes estudios se ha demostrado que el uso de hidrolizados proteicos de semilla de uva podrían ayudar a mejorarla ^(1,2). Una de las líneas de investigación para abordar este reto se centra en la optimización de la obtención y posterior caracterización de las fracciones peptídicas de alto poder antioxidante procedentes de semilla de uva con el fin de utilizarlas como estabilizantes del color. Dentro de un trabajo amplio en el que los objetivos son: 1) seleccionar la enzima óptima para la obtención de los hidrolizados proteicos de semilla de uva, 2) separar las fracciones peptídicas, en base a su peso molecular, por cromatografía de exclusión molecular, 3) seleccionar la fracción peptídica de mayor poder antioxidante, y 4) estudiar el efecto de su aplicación en vinos y/o disoluciones modelos de la fracción más antioxidante, el presente trabajo se centra principalmente en los dos primeros objetivos.

Se utilizó harina semilla de uva desgrasada como materia prima para la obtención de hidrolizado proteico en un estudio con seis enzimas (alcalasa, flavourzyme, novozym, novo-proD, pepsina y papaína). Se seleccionó la enzima novo-proD por mostrar los valores significativamente ($p < 0.05$) superiores de rendimiento y porcentaje proteico y poder antioxidante (DPPH) (Figura 1). A continuación, se separaron doce fracciones peptídicas por cromatografía de exclusión molecular (Figura 2), y se adaptó el volumen de inyección para obtener la mayor cantidad posible de cada una, que se recogieron posteriormente en un colector de fracciones. Las fracciones 5 y 6 que tuvieron un rango de pesos moleculares entre 1 y 5 kDa tuvieron una mayor proporción de péptidos, previsiblemente serán las de mayor poder antioxidante.

Parámetros	Hidrolizado protéico de mayor valor	Hidrolizado protéico de menor valor
% Proteico	Pe, NPD	A
% Rendimiento proteico	NPD	Pa
Poder antioxidante	NPD	Pa

Tabla 1. Resumen de los hidrolizados proteicos que presentan mayor y menor valor de los parámetros estudiados. Las siglas designan los hidrolizados de las diferentes enzimas. A, alcalasa; NPD, novo-proD; N, novozym Pa, papaína; Pe, pepsina.

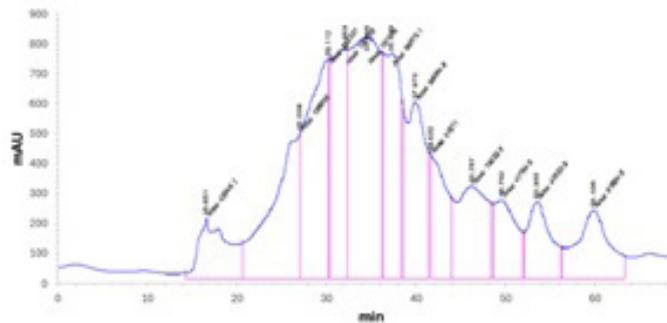


Figura 2. Cromatograma de exclusión molecular del hidrolizado proteico de la enzima novo-proD a 215.8 nm.

Agradecimientos

PID2021-127126OB-C22 y PID2021-124964OB-C22 del Ministerio de Ciencia e Innovación MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y “ERDF A way of making Europe”; Alvisena Natural Ingredients, S.A. (Daimiel, Ciudad Real, España).

Referencias

- Cejudo-Bastante MJ, Rodríguez-Morgado B, Jara-Palacios MJ, Rivas-Gonzalo JC, Parrado J, Heredia FJ. Pre-fermentative addition of an enzymatic grape seed hydrolysate in warm climate winemaking. Effect on the differential colorimetry, copigmentation and polyphenolic profiles: a journal article. *Food Chem.* 2016;209:348–57. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.04.092
- Chamizo-González F, Heredia FJ, Rodríguez-Pulido FJ, González-Miret ML, Gordillo B. Proteomic and computational characterisation of 11S globulins from grape seed flour by-product and its interaction with malvidin 3-glucoside by molecular docking: a journal article. *Food Chem.* 2022;30:386. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132842

Preclinical evaluation of actively targeted metal-loaded nanoparticles for biomedical applications

Mónica Rodríguez Segura^{1,2,3}, Inmaculada Martín Fernández¹, José A. Laz Ruiz^{1,2,3}, Carlos Peris Torres^{1,3}, Victoria Cano Cortes^{1,2,3}, Rosario M. Sánchez Martín^{1,2,3}

¹GENYO, Centre for Genomics and Oncological Research, Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, PTS Granada, Granada, Spain.

²Department of Medicinal & Organic Chemistry and Excellence Research Unit of “Chemistry applied to Biomedicine and the Environment”, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

³Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Granada, Spain

NanoChemBio team has an extensive expertise in the field of nanotechnology. They have developed a diverse array of polymeric nanoparticles that has been broadly used in nanomedicine. These specially engineered nanoparticles have been successfully conjugated to small molecules (drugs and sensors), proteins and nucleic acids (oligonucleotides, plasmid DNA, siRNA, and miRNA) and to be used in different biomedical applications such as diagnosis, therapy, and cellular barcoding.

Our aim is to conduct thorough preclinical assessments of these biocompatible nanodevices for cancer treatment. These assessments consist of ensuring that the nanoparticles are safe for clinical use before moving on to the translational phase. To achieve this, we carried out standardized protocols provided by the Nanomedicine Characterization Laboratory (NCL) of the National Cancer Institute.

In this process, the physicochemical properties of the developed polymeric nanosystems are evaluated, such as nanoparticle size, size distribution, morphology, surface characteristics, zeta potential, stability, composition, and purity. Additionally, critical elements of the characterization process, such as stability evaluation, lot-to-lot reproducibility, and examination of starting materials, have been addressed. Likewise, sterility and endotoxin levels are evaluated, ensuring the absence of bacterial contamination and endotoxins during the preparation of the nanosystems. Finally, biological parameters such as in vitro hematological compatibility and absence of in vitro cytotoxicity are assessed by analyzing the ability to induce cytotoxicity, apoptosis, oxidative stress, or autophagy.

Impacto de un organosulfurado derivado del género *Allium* spp. sobre la progresión tumoral en cáncer colorrectal: efecto sobre la microbiota intestinal

María Jesús Rodríguez Sojo^{1,2,3}, Antonio Jesús Ruiz Malagón^{1,2,3}, Laura Hidalgo García^{1,2,3}, José Alberto Molina Tijeras^{1,2,3}, Patricia Diez Echave^{1,2,3}, Jorge García García^{1,2,3}, Laura López Escáñez^{1,2,3}, Alberto Baños⁴, María Elena Rodríguez Cabezas^{1,2,3}, Alba Rodríguez Nogales^{1,2,3}, Julio Gálvez Peralta^{1,2,3}

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

²Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

³Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.granada), Universidad de Granada.

⁴DMC Research Center, Granada, Spain

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más diagnosticado en todo el mundo. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del compuesto organosulfurado Propil-Propano-Tiosulfonato (PTSO) de *Allium* spp., con propiedades antiinflamatorias ya probadas, en la progresión tumoral en un modelo de CCR asociado a colitis (CAC). Para ello, se utilizaron ratones C57Bl/6, que fueron pre-tratados con PTSO (1 mg/kg) durante 2 semanas y luego se indujo CAC mediante la administración de azoximetano (AOM)-sulfato de dextrano sódico (DSS). El tratamiento se mantuvo durante todo el ensayo y el 5-fluorouracilo (15 mg/kg) fue usado como control positivo. El proceso tumoral se evaluó macroscópicamente y por colonoscopia. Los marcadores inflamatorios y poblaciones inmunitarias

en muestras de colon y nódulos (MLN) se analizaron mediante citometría de flujo. Además, las propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas/antitumorales del PTSO se han analizado *in vitro* utilizando células madre tumorales diferenciadas. Por otro lado, también se ha analizado el efecto del tratamiento sobre modelos de cocultivo con mastocitos humanos (HMC-1.2). El pretratamiento con PTSO redujo la inflamación colónica y el desarrollo tumoral (Figura 1). Esto se asoció con una reducción de la infiltración de células inmunitarias en la mucosa, incluidos macrófagos (CD45+CD11b+Ly6G-MHCII-Ly6C-) y neutrófilos (CD45+CD11b+Ly6G+), y aumentó las células linfoides (CD3+CD4+) en MLN. Este efecto se asoció con un efecto antiproliferativo por una reducción de BCN1 *in vivo*, así como un efecto proapoptótico con un aumento de la CASP3 y BCL2. Los estudios *in vitro* revelaron que la suplementación con PTSO redujo la proliferación y supervivencia de células madre tumorales. Además, los estudios con mastocitos revelaron que estos se ven modulados por el PTSO, lo que afecta negativamente a la supervivencia de las células tumorales incubadas con su medio condicionado. Se puede concluir que el pre-tratamiento con PTSO disminuye el desarrollo tumoral experimental, revelando así un efecto inmunomodulador y antiproliferativo en el proceso tumoral. Por lo tanto, el PTSO podría considerarse como una nueva estrategia terapéutica complementaria en el manejo del CCR en humanos.

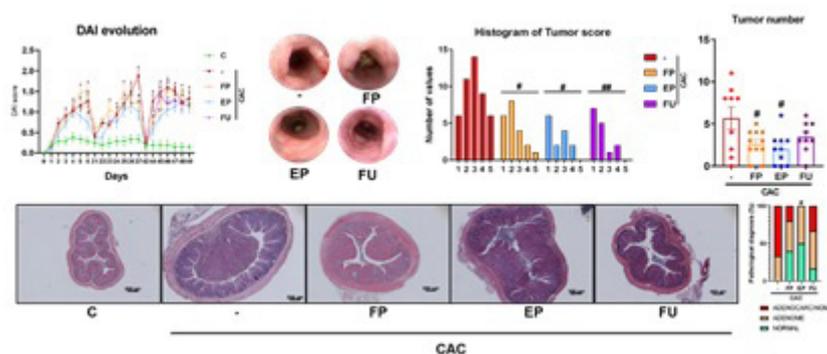


Figura 1. El PTSO disminuye la tumorigénesis asociada a la colitis inducida por AOM/DSS. A los ratones (n = 9) se les administró una única inyección intraperitoneal (i.p.) de AOM (10 mg/Kg) y luego se les administró un 2% de DSS en el agua de bebida durante una semana, seguida de dos semanas de agua de bebida regular para su recuperación. Este ciclo de tratamiento se repitió tres veces. Los ratones con cáncer tratados con PTSO mostraron una disminución macroscópica de la inflamación y de la progresión tumoral al compararlos con los ratones no tratados.

Expresión y eliminación de N-glicanos complejos de la glicoproteína CD44 humana en células HEK293F

Soledad Romero Tamudo^{1,2,3}, Irene Ginés Alcober⁴, Víctor Taleb Seral⁴, Ramón Hurtado Guerrero⁴, Olga Cruz López^{1,3}, Ana Conejo García^{1,3}

¹Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

²Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada, España.

³Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, España.

⁴Instituto de Biocomputación y Física de los Sistemas Complejos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

El clúster de diferenciación 44 (CD44) ha sido identificado como una glicoproteína fundamental en la resistencia a los actuales tratamientos frente a distintos tipos de cáncer. Tras la unión a su ligando principal, el ácido hialurónico (HA), se activan cascadas de señalización que contribuyen al incremento de la proliferación celular, migración e invasión de tejidos⁽¹⁾. Por tanto, el desarrollo de nuevos inhibidores de la interacción HA-CD44 representa un enfoque prometedor contra la tumorigénesis inducida por el HA. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado algunos de

los primeros inhibidores de la interacción HA-CD44 con actividad antiproliferativa^(2,3).

El objetivo de este trabajo es clonar y purificar la parte de la región extracelular (aa A20 - T175) de la proteína humana (HsCD44) donde se encuentra presente el dominio de unión de HA-CD44 (CD44-HABD) para poder determinar la afinidad de los compuestos más potentes mediante estudios cinéticos y cristalográficos.

Para ello, se llevó a cabo la transfección y expresión del plásmido que codifica para la glicoproteína HsCD44 (20-175) en células HEK293F - variante comercial de rápido crecimiento de células embrionarias de riñón humano HEK293 (del inglés, Human Kidney Embryo) ampliamente utilizadas en la expresión de proteínas recombinantes. Las células fueron incubadas con un inhibidor de α -manosidasa I y la proteína aislada fue posteriormente tratada con la enzima endoglicosidasa-H, capaz de cortar el núcleo de oligosacáridos ricos en manosa. El aislamiento y purificación de la proteína fue realizada mediante cromatografía de afinidad y cromatografía por exclusión de tamaño. La comprobación de la correcta expresión, aislamiento y purificación de la proteína fue llevada a cabo por medio de electroforesis desnaturizante – SDS PAGE, confirmando los resultados esperados de \approx 24kDa para la proteína heterogéneamente glicosilada y \approx 17kDa para la proteína tras la eliminación de N-glicanos complejos.

En resumen, nuestro grupo ha sido capaz de expresar ambas variantes de HsCD44: heterogéneamente glicosilada y con N-glicanos simples. Estos resultados constituyen la base para el desarrollo de futuros ensayos dirigidos al desarrollo de inhibidores de la unión HA-CD44.

Referencias

1. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: Therapeutic implications. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018;11(1). doi:10.1186/s13045-018-0605-5
2. Espejo-Román JM, Rubio-Ruiz B, Cano-Cortés V, Cruz-López O, Gonzalez-Resines S, Domene C, et al. Selective anticancer therapy based on a HA-CD44 interaction inhibitor loaded on polymeric nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):788. doi:10.3390/pharmaceutics14040788
3. Espejo-Román JM, Rubio-Ruiz B, Chayah-Ghaddab M, Vega-Gutierrez C, García-García G, Muguruza-Montero A, et al. N-aryltetrahydroisoquinoline derivatives as ha-CD44 interaction inhibitors: Design, synthesis, computational studies, and antitumor effect. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;258:115570. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115570

Los glucocorticoides ejercen efectos moduladores de la barrera en células epiteliales intestinales in vitro

Guillermo Ruiz Henares¹, Diego Ceacero Heras², Mireia Tena Garitaonandia², Alba Seguí Pérez¹, Juan José Enguix Huete¹, Ángela Jiménez Ortas², Olga Martínez Augustin², Fermín Sánchez de Medina López Huertas¹

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, España.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs. GRANADA, CIBERehd, Granada, España.

Los glucocorticoides (GC) son importantes fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, los GC muestran efectos deletéreos sobre la barrera intestinal que pueden limitar su beneficio clínico. Similarmente, la colitis inducida por DSS en ratones parece empeorar cuando se trata con prednisolona, posiblemente asociado a efectos antiproliferativos sobre el epitelio intestinal.

Nuestro grupo diseñó ratones transgénicos con delección condicional del gen que codifica el receptor de glucocorticoides Nr3c1 en células epiteliales del intestino, que llamamos Nr3c1 Δ IEC. Estos ratones se vieron protegidos frente a la colitis inducida por DSS y de los efectos deletéreos en ratones silvestres tras la administración de budesonida, además de presentar mayor proliferación del epitelio intestinal.

Este estudio pretende continuar la investigación sobre el papel de los GCs en la modulación de la barrera intestinal, evaluando su potencia y efectos deletéreos *in vitro*.

Los GCs ejercieron efecto antiproliferativo de forma concentración dependiente, siendo los más potentes dexametasona y budesonida. Esto se correlaciona con la activación y translocación del GR al núcleo. Sin embargo, la difusión paracelular de FITC-dextrano se ve disminuida con budesonida, indicativo de un refuerzo de función barrera *in vitro*. Finalmente, los GC en organoides tuvieron un efecto modulador sobre genes relacionados con función barrera (Tjp1). La delección de GR resultó en una disminución de genes relacionados con la esteroidogénesis (Cyp11a1, Star) y proliferación (Lgr5) además de un aumento de Il17c, relacionado con defensa antimicrobiana.

Como conclusión, los GC ejercen efectos antiproliferativos en organoides WT y en líneas celulares intestinales en condiciones basales. Inesperadamente, la budesonida puede reforzar la barrera epitelial y los organoides intestinales GR KO presentan niveles menores de proteínas de unión estrecha, sugiriendo que el efecto de GC en la barrera intestinal puede depender del contexto.

Melatonin improves organellar stress-mediated apoptosis by ameliorating calcium homeostasis in skeletal muscle from both sex obese-diabetic ZDF rats

Diego Salagre¹, Carmen María Claro Cala², Marina Villalón Mir³, Miguel Navarro Alarcón³, Russel Joseph Reiter⁴, Ahmad Agil¹

¹Department of Pharmacology, BioHealth Institute (ibs.GRANADA), and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, Biomedical Research Center (CIBM), School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

²Department of Pharmacology, Pediatric and Radiology, School of Medicine, University of Sevilla, Sevilla, Spain.

³Department of Nutrition and Bromatology, School of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

⁴Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas, Health Science Center, San Antonio, United States of America.

Obesity is a multifactorial chronic disease with global affection. Endoplasmic reticulum (ER) and mitochondrial dysfunction have recently gained growing importance in obesity and diabetes in the skeletal muscle which leads to muscle wasting, and loss of structure and function^(1,2). Also, in obesity and type 2 diabetes, calcium (Ca²⁺) imbalance has emerged as a key mechanism responsible for muscle dysfunction and the activation of organellar stress-mediated apoptosis⁽³⁾. Previous works from our research group showed that obesity induces ER stress-mediated apoptosis in the liver and alters skeletal muscle and liver calcium levels in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, and melatonin recovers calcium levels and reduces the ER stress signals^(4,5). This prompts us to investigate whether melatonin regulates intraorganellar calcium homeostasis and stress-mediated activation of apoptosis.

At 5 weeks of age, 16 male and 16 female ZDF rats and 16 male and 16 female lean littermates (ZL) were subdivided into two groups: control (C) and those treated with oral melatonin (M) in the drinking water (10 mg/kg/day) for 12 weeks. Intraorganellar calcium levels were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. Mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening, and organellar calcium transporter function were also evaluated. Organellar stress-mediated apoptosis was quantified by the activation of the Unfolded Protein Response (UPR) cascade by Western-Blot.

Melatonin recovered intraorganellar Ca²⁺ levels and restored the organellar Ca²⁺ transporter function in VL from both sex ZDF rats. Also, VL mPTP opening and cytochrome C released were reduced after melatonin treatment in both sex ZDF rats. Moreover, in VL from both sex ZDF rats, melatonin induced a decrease in the activation of the IRE1 α ER stress-mediated apoptosis by reducing the IRE1 α phosphorylation ratio, Bak and Bax expression, increasing Bcl2 amount, and inhibiting the cleavage of caspase 3/9. In conclusion, melatonin modulates VL intracellular Ca²⁺ homeostasis decreasing the IRE1 α ER stress-mediated apoptosis pathway activation in both sex obese diabetic ZDF rats.

This study was supported by grant PID2021-125900OB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and, by ERDF “A way of making Europe”.

Referencias

1. Pileggi CA, Parmar G, Harper ME. The lifecycle of skeletal muscle mitochondria in obesity. *Obes Rev.* 2021;22(5):e13164. DOI: 10.1111/obr.13164
2. Bohnert KR, McMillan JD, Kumar A. Emerging roles of ER stress and unfolded protein response pathways in skeletal muscle health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(1):67-78. DOI: 10.1002/jcp.25852
3. Zhang SS, Zhou S, Crowley-McHattan ZJ, Wang RY, Li JP. A Review of the Role of Endo/Sarcoplasmic Reticulum-Mitochondria Ca²⁺ Transport in Diseases and Skeletal Muscle Function. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):3874. DOI: 10.3390/ijerph18083874
4. Aouichat S, Navarro-Alarcon M, Alarcón-Guijo P, Salagre D, Ncir M, Zourgui L, Agil A. Melatonin Improves Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated IRE1 α Pathway in Zucker Diabetic Fatty Rat. *Pharmaceuticals.* 2021;14(3):232. DOI: 10.3390/ph14030232
5. Agil A, Elmahallawy EK, Rodríguez-Ferrer JM, Adem A, Bastaki SM, Al-Abadi I, Fino Solano YA, Navarro-Alarcón M. Melatonin increases intracellular calcium in the liver, muscle, white adipose tissues and pancreas of diabetic obese rats. *Food Funct.* 2015;6(8):2671-8. DOI: 10.1039/c5fo00590f

Biosensor luminiscente basado en péptidos para el estudio de la actividad de la quinasa en células T

Carmen Salto Girón¹, Angélica Priego Marín¹, Antonio Reinoso Rodríguez², Francisco Fueyo González³, Miguel Fribourg³, Ángel Orte¹, Juan Antonio González Vera¹

¹Nanoscopia-UGR Laboratory. Departamento de Físicoquímica, Unidad de Excelencia en Química Aplicada a Biomedicina y Medioambiente (UEQ). Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada (España).

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Unidad de Excelencia en Química Aplicada a Biomedicina y Medioambiente (UEQ). Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Granada (España).

³Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, New York, Estados Unidos.

Algunos de los problemas de salud más importantes de los últimos años están relacionados con respuestas inmunitarias anómalas, que van desde las enfermedades autoinmunes hasta el fallo del sistema inmunitario en el crecimiento tumoral incontrolado, o la respuesta proinflamatoria en COVID-19. El paso clave en este proceso inmunológico es la activación de las células T. La estimulación del receptor de células T desencadena las cascadas de señalización, dirigidas por las proteínas quinasas con muchas funciones reguladoras, como los procesos metabólicos, la proliferación celular y la diferenciación a poblaciones efectoras. El estudio de la actividad de las quinasas es una forma eficaz de distinguir las distintas poblaciones de células T⁽¹⁾.

Las protein quinasas son unas enzimas conocidas a nivel celular como “interruptores moleculares”, que regulan una gran cantidad de procesos biológicos mediante la fosforilación de otras proteínas. El concepto de fosforilación proteica se descubrió por primera vez de la mano de Krebs y Fisher a mediados del siglo pasado. Ambos demostraron que era necesaria una fosforilación previa de la glucógeno fosforilasa para activarla, y que esta acción la realizaba una quinasa⁽²⁾.

Hasta la fecha, la actividad quinasa se ha medido mediante citometría de flujo con anticuerpos marcados o mediante complejos experimentos de espectrometría de masas para detectar los sitios de fosforilación. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar tecnologías innovadoras para detectar la actividad enzimática de las quinasas in situ, permitiendo una detección sensible, rápida y no invasiva de las quinasas y su relación con las funciones clave de las T-reg. Con este fin, hemos desarrollado un biosensor basado en un péptido luminiscente altamente sensible

para estudiar la actividad de la quinasa, que ha sido implementado con éxito para ensayos in vitro e in cellulo, por microscopía de super resolución y por citometría de flujo⁽³⁾.

Agradecimientos

El trabajo ha sido financiado por la beca PID2020-114256RB-I00 financiada por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y las becas P21_00212 y A-FQM-386-UGR20 financiadas por FEDER/Junta de Andalucía-Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades.

Referencias

1. Endicott JA, Noble ME, Johnson LN. The structural basis for control of eukaryotic protein kinases. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:587-613.
2. Morris MC. Fluorescent biosensors - probing protein kinase function in cancer and drug discovery. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1834(7):1387-95.
3. González-Vera, J.A.; Morris, M.C. Fluorescent Reporters and Biosensors for Probing the Dynamic Behavior of Protein Kinases. *Proteomes* 2015, 3, 369-410. <https://doi.org/10.3390/proteomes3040369>

Derivados de tetrahydroquinolina unidos a bencenosulfonato como agentes antitumorales

Lidia Sánchez Pedrosa¹, Meriem Chayah Ghaddab¹, Ana Conejo García^{1,2,3}, María Dora Carrión Peregrina^{1,2,3}

¹Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (España)

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada (España)

³Unidad de Excelencia de Química aplicada a Biomedicina y Medioambiente, Universidad de Granada (España)

El cáncer es una de las principales causas de muerte de la población global⁽¹⁾. Actualmente, existen grandes problemas en la terapia frente al cáncer debido a la falta de selectividad de los tratamientos quimioterápicos, lo que produce daños en las células sanas. Por otra parte, se han desarrollado resistencia a fármacos tras largos períodos de administración.

El ácido hialurónico (HA) desempeña un papel fundamental en el crecimiento y migración de tumores malignos. Las funciones del HA están mediadas por su interacción con el cluster de diferenciación 44 (CD44) y otras hialaderinas. La unión HA-CD44 está asociada a determinadas patologías que incluyen cáncer y angiogénesis⁽²⁾. En condiciones patológicas se promueven modificaciones postranslacionales que dan lugar a isoformas del receptor CD44 con una mayor capacidad de unión al HA, lo que conduce a una mayor tumorigenicidad. Esto desencadena procesos de proliferación, adhesión, migración e invasión celular. Recientemente, hemos publicado una serie de nuevos derivados de N-aril-tetrahidroisoquinolina con actividad antiproliferativa que inhiben la interacción HA-CD44⁽³⁾. En este trabajo se presenta la síntesis de nuevas moléculas isostéricas de tetrahydroquinolina sustituidas con diferentes restos de bencenosulfonato.

La síntesis de los derivados objeto de estudio se realiza mediante la alquilación de la correspondiente quinolina en el nitrógeno de la posición 1. Posteriormente, se preparan los ésteres sulfónicos mediante la adición del fragmento de bencenosulfonato sustituido. Con la posterior evaluación biológica de estos compuestos se pretende conseguir nuevos líderes que impidan la unión HA-CD44 con interesantes propiedades antiproliferativas.

Referencias

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Who.int. [consultado el 29 de abril de 2024]. <https://gco.iarc.who.int/today2024>
2. Liu L-K, Finzel BC. Fragment-based identification of an inducible binding site on cell surface receptor CD44 for the design of protein-carbohydrate interaction inhibitors. *J Med Chem.* 2014;57(6):2714–25. <http://dx.doi.org/10.1021/jm5000276>

- Espejo-Román JM, Rubio-Ruiz B, Chayah-Ghaddab M, Vega-Gutierrez C, García-García G, Muguruza-Montero A, et al. N-aryltetrahydroisoquinoline derivatives as HA-CD44 interaction inhibitors: Design, synthesis, computational studies, and antitumor effect. *Eur J Med Chem.* 2023;258(115570):115570. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115570>

Micelas sensibles a la reducción: potencial sistema de liberación colónica de fármacos

Adrián Suárez Cruz¹, Inmaculada Molina Pinilla¹, Cristian Rangel Nuñez¹, Manuel Bueno Martínez¹

¹ Universidad de Sevilla, Sevilla, España

La prevalencia de enfermedades colónicas como el cáncer de colon y la enfermedad inflamatoria intestinal ha aumentado en los últimos años a nivel mundial. Debido a ello, se necesitan alternativas que permitan un tratamiento local de estas patologías, consiguiendo así terapias más efectivas y seguras⁽¹⁾. La liberación colónica de fármacos tiene múltiples ventajas; sin embargo, uno de los mayores obstáculos que necesitan ser superados es la absorción o degradación en el tracto intestinal superior⁽¹⁾.

En este trabajo, se ha sintetizado un compuesto anfifílico conteniendo azobenceno y un fármaco como parte hidrofóbica, y polietilenglicol como parte hidrofílica. Este compuesto es capaz de autoorganizarse en agua y soluciones tamponadas (PBS) para formar micelas de tamaño nanométrico.

La presencia del grupo azobenceno permite la rotura de las micelas en condiciones reductoras, ya que éste es un sustrato de la enzima azorreductasa, secretada por la microbiota colónica⁽²⁾.

La carga de un fármaco en el interior de las micelas es efectiva, alcanzándose una alta eficiencia y capacidad de carga. Los resultados de la liberación del fármaco revelan una liberación lenta en PBS, mientras que la liberación es prácticamente inmediata cuando se produce el tratamiento con ditionito sódico, un compuesto químico capaz de mimetizar la enzima azorreductasa⁽³⁾.

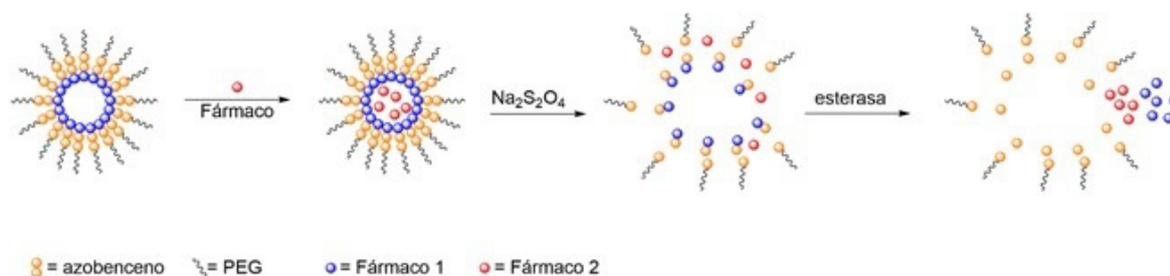


Figura 1. Esquema general de los sistemas de liberación preparados

Los resultados obtenidos sugieren que los sistemas de liberación de fármacos obtenidos podrían ser buenos candidatos para su uso en patologías colónicas. Sin embargo, todavía es necesario realizar experimentos de liberación del fármaco presente en la estructura del compuesto anfifílico, y experimentos de citotoxicidad; para confirmar así la potencial liberación dual de estos sistemas y demostrar la biocompatibilidad de los compuestos obtenidos, respectivamente.

Referencias

- Lee SH, Bajracharya R, Min JY, Han JW, Park BJ, Han HK. Strategic approaches for colon targeted drug delivery: An overview of recent advancements. *Pharmaceutics.* 2020;12(1):68.
- Rao J, Khan A. Enzyme sensitive synthetic polymer micelles based on the azobenzene motif. *J Am Chem Soc.* 2013;135(38):14056–9.
- Sarkar D, Chowdhury M, Das PK. Naphthalimide-Based Azo-Functionalized Supramolecular Vesicle in Hypoxia-Responsive Drug Delivery. *Langmuir.* 2022;38(11):3480–92.

Mejora cromática de colorantes antociánicos mediante técnicas de encapsulación y copigmentación

Marcos Vázquez González¹, Belén Gordillo Arrobas¹, Louise E. Kurozawa², Francisco J. Rodríguez Pulido¹, Francisco J. Heredia Mira¹, M. Mónica Giusti³, María Luisa Escudero Gilete¹

¹Laboratorio de Color y Calidad de Alimentos - Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

²Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

³Department of Food Science and Technology, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

El mercado de ingredientes funcionales, incluyendo a los aditivos colorantes naturales, crece debido a la demanda de alimentos saludables y a las oportunidades que ofrecen para innovar en el sector. La industria busca colorantes rojo-azulados seguros y con propiedades tecnofuncionales mejoradas. Los frutos rojos y la uva tinta, con un gran contenido antociánico, representan materias primas con gran potencial para obtener pigmentos antociánicos, pero su estabilidad dificulta la aplicación. Es por ello, por lo que estrategias como la copigmentación y microencapsulación mejoran su estabilidad y color. La combinación de ambas se propone como una nueva multiestrategia de estabilización química y tecnológica para la protección de los pigmentos y sus propiedades frente a la degradación ambiental^(1,2).

El objetivo principal de esta línea es obtener colorantes rojo-azulados naturales, con propiedades mejoradas, a partir de subproductos agrícolas de Andalucía, para su aplicación en la elaboración de alimentos más seguros y con valor añadido.

Hasta el momento, se han obtenido distintos extractos antociánicos colorantes (EA) a partir de diversas fuentes naturales (hollejo de arándano, uva, mora y col lombarda), con y sin adición de copigmentos: ácidos como el ferúlico (FER), sinápico (SIN) y cumárico (CUM); flavanoles como la epicatequina (EPI) y flavonoles como la rutina (RUT). Posteriormente, se han encapsulado mediante la técnica de secado por aspersión usando maltodextrina como principal agente encapsulante. Los resultados preliminares confirman que es posible modular la tonalidad y mejorar las propiedades fisicoquímicas, biofuncionales, el poder colorante, y la estabilidad de los colorantes antociánicos, según distintos factores como el tipo de extracto colorante usado, la relación pigmento/maltodextrina, el tipo de copigmento añadido, o la proporción pigmento/copigmento.

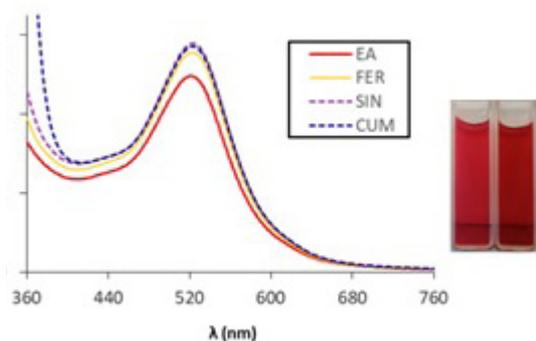


Figura 1. Efecto espectral de la copigmentación en los extractos antociánicos colorantes.

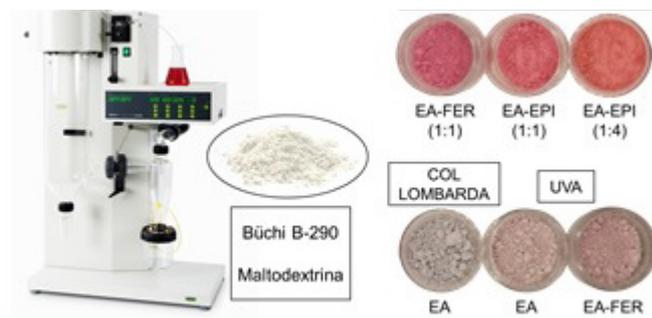


Figura 2. Microencapsulados obtenidos por secado por aspersión de extractos antociánicos colorantes, con y sin copigmentos..

Financiación

Consejería de Universidad, Investigación e Innovación, Junta de Andalucía, España (2021-PROYEXCEL_00578)

Referencias

1. Cai D, Li X, Chen J, Jiang X, Ma X, Sun J, et al. A comprehensive review on innovative and advanced stabilization approaches of anthocyanin by modifying structure and controlling environmental factors. *Food Chem.* 2022;366:130611.
2. Tan C, Dadmohammadi Y, Lee MC, Abbaspourrad A. Combination of copigmentation and encapsulation strategies for the synergistic stabilization of anthocyanins. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021;20(4):3164-91.

Microbiota de lluvia de barro en Granada

Azahara Navarro Nieva¹, Fernando Martínez-Checa Barrero², Jesús Párraga Martínez¹, Ana del Moral García¹

¹Departamento de Edafología y Química Agrícola. Universidad de Granada. España.

²Departamento de Microbiología Universidad de Granada. España

Debido al cambio climático, cada vez son más frecuentes las intrusiones de polvo atmosférico en la zona mediterránea ⁽¹⁾. Este polvo procedente de los desiertos es un vehículo para la propagación de microorganismos a largas distancias. En estudios previos sobre los fenómenos atmosféricos relacionados con eventos de lluvia de barro y deposición seca en Granada se han descrito los “iberulitos”, como vehículos capaces de aerotransportar microorganismos ⁽²⁾.

En el presente trabajo se han recogido muestras de lluvia de barro de cuatro eventos de intrusión sahariana registrados en Granada con el fin de estudiar la interacción entre partículas de polvo y microorganismos y conocer las comunidades microbianas que son depositadas en diferentes episodios.

Los estudios de metagenómica han mostrado en la comunidad bacteriana una gran abundancia de *Cytophagales* y entre la comunidad fúngica de *Pleosporales*. La observación de las muestras mediante microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM) ha evidenciado la presencia de estos microorganismos y la interacción entre los mismos y las partículas de polvo a través de los exopolisacáridos bacterianos que pueden actuar como cemento.

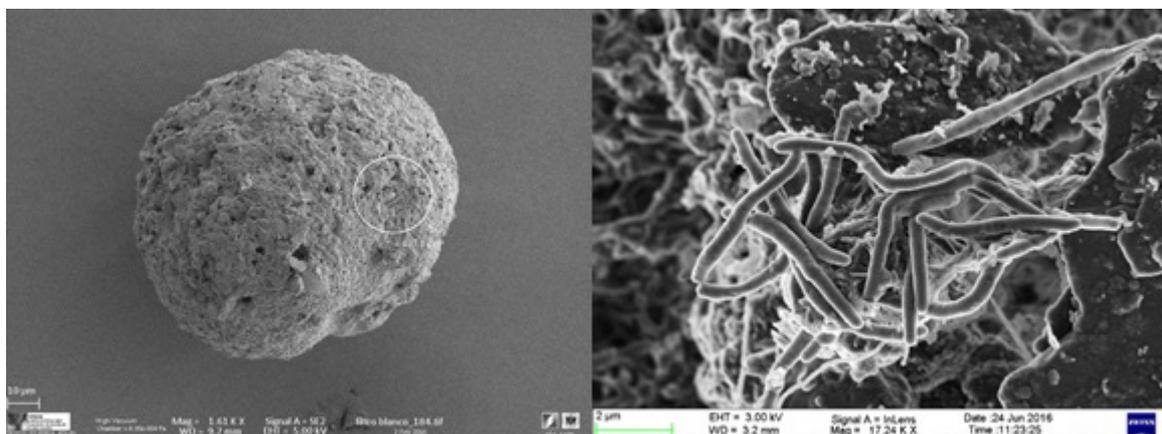


Figura 1. Imágenes de FESEM. A) Iberulito recogido en Granada (LLBO), tamaño 110 μm . B) Agregado de bacterias sobre las partículas de polvo.

Referencias

1. Párraga J, Martín-García JM, Delgado G, Molinero-García A, Cervera-Mata A, Guerra I, Fernández-González MV, Martín-Rodríguez FJ, Lyamani H, Casquero-Vera JA, Valenzuela A, Olmo FJ, Delgado R. Intrusions of dust and iberulites in Granada basin (Southern Iberian Peninsula). Genesis and formation of atmospheric iberulites. *Atmospheric Research.* 2021 248:105-260. <https://doi.org/10.1016/j.atmosres.2020.105260>.
2. Gat, D., Zimmermann, R., Rudich, Y. Functional Genes Profile of Atmospheric Dust in the East Mediterranean Suggests Widespread Anthropogenic Influence on Aerobiome Composition. *Journal of Geophysical Research: Biogeosciences*, 2022. 127(10). <https://doi.org/10.1029/2022JG007022>

Índice de autores de comunicaciones

Acero, Nuria	16	Ceacero Heras, Diego	19, 22, 35, 58
Agil, Ahmad	12	Cejudo Bastante, María Jesús	54
Agudo, Antonio	14, 34, 59	Chayah Ghaddab, Meriem	21, 61
Alcalá Santiago, Ángela	18	Chirlaque, María Dolores	25
Alcántara, Clara	18	Claro Cala, Carmen María	14, 21
Alonso Alves, Iria	11	Conejo García, Ana	12, 21, 57, 61
Álvarez Cubero, María Jesús	52	Cruz López, Olga	12, 21, 57
Amador Fernández, Noelia	51	Díaz Mochón, Juan José	41
Amiano, Pilar	25	Díaz, Caridad	47
Aranda, Elisabet	65	Diez Echave, Patricia	56
Arrebola Moreno, Juan Pedro	49	Domínguez Gámbez, Lucía	21
Arrebola, Juan P.	49	Duarte Pérez, Juan M	21, 30, 69, 44, 45, 46, 50, 53
Artacho, Reyes	18	Duque Soto, Carmen	22, 23
Aznar Ramos, Juan	12	Enguix Huete, Juan José	19, 22, 35, 58
Baca Bocanegra, Berta	28	Escudero Gilete, María Luisa	63
Baddaoui, Sanae	12	Expósito Almellón, Xavier	22, 23
Baena Álvarez, Pilar	13	Figuerola, Jordi	27
Bajit, Habiba	14	Fontán Baselga, Teresa	17, 24
Baños, Alberto	56	Fribourg, Miguel	60
Ben Allal, Hafsa	15	Fueyo González, Francisco	60
Benitez, Guillermo	35	Galán Llario, Milagros	17, 24
Benrimoj, Shalom Isaac	31, 51	Galindo Angel, Javier	36, 49
Bermejo, Ruperto	43	Gálvez Navas, José María	25
Bernal Fernández, María	33	Gálvez Ontiveros, Yolanda	26
Birke Rune, Christina J	47	Gálvez Peralta, Julio	28, 56
Borrás Linares, Isabel	22, 23	García Cárdenas, Victoria	31, 51
Bueno Martínez, Manuel	62	García García, Jorge	56
Burgio, Chiara	20	García López, María José	27
Cabeza Barrera, José	13	García Molina, Laura	36
Calderón Montaña, José Manuel	35	García Villanova, Belén	18
Calvo, Begoña	51	Garrido, Mario	27
Calvo, Concepción	38	Garrigós, Marta	27
Cano Cortés, Victoria	41, 56	Gastelurrutia, Miguel Ángel	51
Cano Sancho, Germán	49	Gialcone, Davide	47
Canoyra, Antonio	65	Ginés Alcober, Irene	57
Cañeque Rufo, Héctor	17	Girón González, María Dolores	20, 52
Carrión Peregrina, María Dora	12, 61	Giusti, Mónica Mónica	63
Casas Albertos, Eduardo	18	Gómez Guzmán, Manuel	30, 44, 46, 53
Castelló, Adela	18	Gómez Pérez, Julia	28
Castilla Ortega, Estela	42, 47	González Castellano, Paula	28
Castro Zavala, Adriana	42	González Correa, Cristina	30, 39, 44, 45, 46, 50, 53

González Miret Martín, M ^a Lourdes	22, 54	Martínez de la Puente, Josué	27
González Palacios, Patricia	31	Martínez Martínez, Fernando	31, 51
González Salgado, Adriana	31	Martos Jamai, Ismael	41
González Vázquez, Manuel	33	Medina, Pedro Pablo	34
González Vera, Juan Antonio	43, 60	Melgar Locatelli, Sonia	42
González, Sara	36	Micolonghi, Giulia	43
Gordillo Arrobas, Belén	63	Miñano Meneres, Sofía	30, 39, 44, 45, 46, 50, 53
Gramage, Esther	17, 24	Moleón Moya, Javier	30, 39, 44, 45, 46, 50, 53
Guardia Monteagudo, Juan José	41	Molina Montes, Esther	18, 25
Guevara, Marcela	25	Molina Pinilla, Inmaculada	62
Guitton, Yann	49	Molina Tijeras, José Alberto	56
Haro López, Rocío	34	Moral García, Ana del	64
Heredia Mira, Francisco J	37, 54, 63	Moreno Hidalgo, Ana María	46
Hernández Hierro, José Miguel	28	Moreno Indias, Isabel	46
Herradón, Gonzalo	17	Muñoz Mingarro, Dolores	27
Hidalgo García, Laura	56	Navarro Alarcón, Miguel	14, 59
Huerta, José María	25	Navarro, Amparo	43
Hurtado Guerrero, Ramón	57	Navarro Nieva, Azahara	64
Jiménez González, Víctor	35	Navas Iglesias, Natalia	13
Jiménez Moleón, Rosario	44, 46, 53	Nogales Bueno, Julio	28
Jiménez Ortas, Ángela	19, 22, 35, 58	Orte, Ángel	40, 43, 60
Kurozawa, Louise E.	63	Palma Morales, Marta	47
Laz Ruiz, Jose Antonio	41, 56	Palmiter, Richard	46
León González, Antonio José	16	Párraga Martínez, Jesús	64
Linares Ruiz, Eduardo	36	Pardo Martinez, Catherine	48
Lise Royer, Anne	49	Pascual Teresa, Beatriz de	24
López Delgado, Francisco Javier	16	Pastor, Julio Enrique	35
López Isac, Elena	25	Pérez Carrascosa, Francisco Miguel	36, 49
López Lázaro, Miguel	35	Pérez Díaz, Celia	36, 49
López Rodríguez, María del Mar	38	Pérez García, Gregorio	50
López Serna, Alejandro	39	Pérez Robles, Raquel	13
López Escánez, Laura	56	Peris Torres, Carlos	56
Lozano Sánchez, Jesús	22, 23	Pernagallo, Salvatore	41
Magallanes, Sergio	27	Piquer Martínez, Celia	51
Mañas Padilla, María del Carmen	42	Pozo, Clementina	38
Marín Romero, Antonio	41	Presselova, Simona	20
Martín Fernández, Inmaculada	56	Priego Marín, Angélica	40, 60
Martín Olmedo, Piedad	36	Puerta Vázquez, Rocío de la	33
Martín Priego, Angélica	40	Purswani, Jessica	38
Martín, Carmen	16	Quílez Guerrero, Ana	33
Martínez Augustín, Olga	19, 22, 35, 58	Quirantes Piné, Rosa	22, 23
Martínez Baena, Daniel	22, 23	Ramírez, Viviana	52
Martínez-Checa Barrero, Fernando	64	Ramos Álvarez, María del Pilar	17

Ramos, Juan José	36	Saalaoui, Ennouamane	12
Rangel Huerta, Oscar	47, 62	Salagre, Diego	12, 14, 34, 59
Rangel Nuñez, Cristian	62	Salcedo Bellido, Inmaculada	36
Raux, Axel	49	Salmerón García, Antonio	13
Razola Díaz, María del Carmen	42	Salto Girón, Carmen	40, 60
Reinoso Rodríguez, Antonio	52, 60	Salto González, Rafael	20, 52
Reiter, Russel Joseph	59	Sánchez Alonso, María Gracia	17
Riquelme Gallego, Blanca	49	Sánchez de Medina López Huertas, Fermín	19, 22, 35, 50
Rivas, Ana	26, 31, 52	Sánchez Martín, Rosario M	41, 56
Rivera, Patricia	42	Sánchez Pedrosa, Lidia	61
Robledo Mahón Tatiana	38	Sánchez Santos, Manuel	44, 46, 53
Robles Remacho, Agustín	41	Sánchez, María José	25
Robles Vera, Iñaki	44, 46, 53	Sancho, David	46
Rodríguez Barranco, Miguel	25	Sanjuan Hidalgo, Juan	34
Rodríguez Cabezas, María Elena	56	Santiago, Esperanza de	25
Rodríguez López, Delia	53	Sarriá, Beatriz	18
Rodríguez Martín, Noelia María	18	Seguí Pérez, Alba	19, 35, 58
Rodríguez Muñoz, María del Rosario	54	Soriguer, Ramón C.	27
Rodríguez Nogales, Alba	28, 56	Suárez Cruz, Adrián	62
Rodríguez Pérez, Celia	42, 47	Tabraue, Mavys	41
Rodríguez Pulido, Francisco J.	37, 63	Taleb Seral, Víctor	57
Rodríguez Segura, Mónica	56	Tena Garitaonandia, Mireia	19, 22, 35, 58
Rodríguez Sojo, María Jesús	28, 56	Toral Jiménez, Marta	30, 39, 44, 45, 46, 50, 53
Rodríguez Zapata, María	24	Urionagüena, Amaia	51
Romero Pérez, Miguel	30, 44, 46, 50, 53	Vázquez González, Marcos	63
Romero Tamudo, Soledad	57	Veiga, Jesús	27
Rubio Ruiz, Belén	11	Vicente Rodríguez, Marta	24
Rueda Robles, Ascensión	22, 23	Villalón Mir, Marina	14, 59
Ruiz Henares, Guillermo	19, 22, 35, 58	Visitación, Néstor de la	44, 46, 53
Ruiz López, María José	19, 22	Zafra Gómez, Alberto	26, 31
Ruiz Malagón, Antonio Jesús	27	Zapico, José María	24
Ruiz López, María Dolores	27	Zuccaro, Agata	17

Índice de comunicaciones

Aceites esenciales procedentes de hierbas aromáticas como desinfectantes de espinaca y su efecto sobre la capacidad antioxidante de estas verduras	15
Amino-1,8-naphtalimide-based solvatochromic fluorophores for the study of biomolecular interactions	43
Análisis de obesógenos en pelo y su papel en sobrepeso/obesidad infantil	26
Anticancer potential of <i>Crocus sativus</i> corms and melatonin combination in breast and colon cancer	12
Asociación entre la exposición alimentaria a parabenos y la obesidad y/o sobrepeso en población infantil	31

Associations between <i>Culex perexiguus</i> microbiota and WNV infection during the 2020 outbreak in southern Spain	27
Biodiversidad microbiana y su papel en la salud del suelo en la región del mediterráneo	38
Biosensor luminiscente basado en péptidos para el estudio de la actividad de la quinasa en células T	60
Caracterización in vitro de la capacidad antitumoral de compuestos organosulfurados	28
Consumo de nutrientes y variantes moleculares en los genes implicados en el ciclo de la metilación como biomarcadores del riesgo de cáncer de mama en la cohorte EPIC-España	25
Deconstruyendo la vacuna contra la covid-19 Comirnaty®: evaluación de diferentes tratamientos de extracción del ARNm contenido en la nano partícula lipídica.	13
Derivados de tetrahidroquinolina unidos a bencenosulfonato como agentes antitumorales	61
Desarrollo de microcápsulas de alginato para la protección de compuestos bioactivos de <i>Hibiscus sabdariffa</i>	22
Desarrollo de un nanosistema con capacidad fototérmica para el transporte selectivo de inhibidores fluorescentes de colina quinasa	11
Desarrollo del OMIVECAVE-CFCA, el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado a las dietas vegetarianas y población general	18
Diseño y caracterización de nanopartículas de ácido hialurónico	48
Double-edged sword effect of glucocorticoids in experimental colitis – is there a role of rapamycin?	19
Efecto antioxidante y neuroprotector del zumo proveniente de frutos de una ericácea y su fracción butanólica en células SH-SY5Y diferenciadas	16
Efecto de la deficiencia intestinal de fosfatasa alcalina no específica de tejido en el desarrollo de esteatosis hepática	35
Efecto sinérgico de la exposición a metal(oide)s y la variabilidad genética en sistemas de detoxificación en sobrepeso y obesidad infantil	52
Empleo de la metabolómica para estudiar el impacto de la alcalinización en la composición del cacao. Efectos de la alcalinización en la percepción y aceptación sensorial	47
Establecimiento de índices de afinamiento basados en criterios objetivos para la evaluación de agentes afinantes	28
Estrategias nutricionales para potenciar la neurogénesis y la función hipocámpal: posible uso de cacao como nuevo tratamiento para las alteraciones cognitivas inducidas por la cocaína	42
Evaluation of selective anticancer activity of plants from the <i>Asteraceae</i> family	35
Expresión y eliminación de N-glicanos complejos de la glicoproteína CD44 humana en células HEK293F	57
Factores asociados a los niveles internos de polibromodifenil éteres en adultos de la cohorte GraMo	36
Funciones y caracterización de CD13 en condrocitos	52
Impacto de los moduladores metabólicos sobre la hipertensión arterial en lupus eritematoso sistémico	53
Impacto de un organosulfurado derivado del género <i>Allium</i> spp. sobre la progresión tumoral en cáncer colorrectal: efecto sobre la microbiota intestinal	56
Innovative approaches in molecular diagnostics: Liquid biopsy nucleic acid detection using bead-based platforms ...	41
La microbiota intestinal de pacientes lúpicos contribuye al desarrollo de complicaciones cardiovasculares	45
<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 incrementa la respuesta antihipertensiva de la hidroclorotiazida en ratas espontáneamente hipertensas	30
Los glucocorticoides ejercen efectos moduladores de la barrera en células epiteliales intestinales in vitro	58

Mejora cromática de colorantes antociánicos mediante técnicas de encapsulación y copigmentación	63
Melatonin activates human skeletal muscle calcium-dependent thermogenesis in vitro: role of melatonin receptor 2	34
Melatonin improves organellar stress-mediated apoptosis by ameliorating calcium homeostasis in skeletal muscle from both sex obese-diabetic ZDF rats	59
Melatonin improves the oxidative capacity of fibers and mitochondrial function by inducing NRF2/RCAN/MEF2 fiber switching of skeletal muscle in both sex Zucker diabetic fatty rats	14
Metabolismo mitocondrial e impacto cardiovascular en un modelo murino de lupus inducido por TLR7: Efectos protectores de moduladores metabólicos	44
Metabolitos de ftalatos en suero: asociaciones con metabolitos del tejido adiposo y con el desarrollo de enfermedades metabólicas en la cohorte GraMo	49
Micelas sensibles a la reducción: potencial sistema de liberación colónica de fármacos	62
Microbiota de lluvia de barro en Granada	64
Nuevas sales de quinolinio como agentes antiproliferativos	12
Optimización de la extracción Green de fitoquímicos de subproductos del olivo	23
Optimización de la obtención y posterior caracterización de fracciones peptídicas de alto poder antioxidante procedente de semillas de uva	54
Optimización de la síntesis enzimática del lipofenol linolenato de hidroxitirosol	21
Papel de la microbiota intestinal en el control de presión arterial en el lupus eritematoso sistémico	39
Papel de PTPRZ en la protección del neurodesarrollo y la modulación del consumo de alcohol en adolescentes	24
Papel del complejo I mitocondrial en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico	46
Participación de la microbiota intestinal en el efecto antihipertensivo de la fibra dietética	50
Péptidos de semilla de uva en la estabilización de pigmentos antociánicos. Aproximación por técnicas computacionales ...	37
Pleiotrofina: Un puente entre la obesidad y los trastornos neurodegenerativos	17
Potential action against oxidative stress of a powerful antioxidant plant extract used in traditional Andalusian medicine ...	33
Preclinical evaluation of actively targeted metal-loaded nanoparticles for biomedical applications	56
Protocolo del diseño y validación de un modelo predictivo para la gestión de la adherencia terapéutica en atención primaria	31
Puesta a punto de un modelo in vivo de tormenta de citoquinas de la COVID19	22
¿Qué piensan los stakeholders sobre la integración de la Farmacia Comunitaria en Atención Primaria?	51
Sensores luminiscentes para el estudio de la actividad quinasa	40
Transporte activo de fármacos dirigido por proteínas de unión a carbohidratos	20



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



bida
farma